

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik V
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Behr

Effekte von Pirfenidon bei progredienter idiopathischer Lungenfibrose

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Tobias Veit

aus

Bad Kreuznach

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Claus Neurohr
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Matthias Kappler
	Prof. Dr. Silke Meiners

Mitbetreuung durch den promovierte Mitarbeiterin:	Dr. rer. biol. hum. Franziska Ihle
--	------------------------------------

Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
--------	--------------------------------------

Tag der mündlichen Prüfung:	28.02.2019
-----------------------------	------------

Meiner Familie
in Liebe und Dankbarkeit
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	- 1 -
1.1 Interstitielle Lungenerkrankungen	- 1 -
1.1.1 Definition, Klassifikation und Epidemiologie	- 1 -
1.1.2 Pathogenese und potentielle Risikofaktoren	- 3 -
1.1.3 Klinischer Verlauf, Prognose, Mortalität und Diagnostik	- 5 -
1.1.4 Allgemeine Therapie, Pirfenidon und Nintedanib	- 9 -
1.2 Fragestellungen.....	- 12 -
2 Methodik	- 13 -
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	- 13 -
2.2 Lungenfunktion und Ganzkörperbodyplethysmographie	- 16 -
2.3 6-Minuten-Gehtest, Blutgasanalyse und Borg-Dyspnoe-Skala	- 18 -
2.4 Body-Mass-Index.....	- 19 -
2.5 Rechtsherzkatheter	- 20 -
2.6 Packungsjahre	- 20 -
2.7 Multidimensionales GAP-Index-System	- 20 -
2.8 Statistische Auswertung.....	- 20 -
3 Ergebnisse	- 22 -
3.1 Demographische Daten und Charakteristika des Patientenkollektives	- 22 -
3.2 Therapieregime im Rahmen der IPF-Behandlung	- 25 -
3.3 Sicherheit und Verträglichkeit.....	- 26 -
3.4 Einfluss von Pirfenidon auf die Lungenfunktion	- 34 -
3.5 Krankheitsspezifische Mortalitätsraten und Überlebenskurven.....	- 45 -
3.6 Pirfenidon bei IPF-Patienten mit begleitender pulmonaler Hypertonie.....	- 48 -
4 Diskussion.....	- 51 -
5 Zusammenfassung	- 59 -
6 Abkürzungsverzeichnis.....	- 61 -
7 Abbildungsverzeichnis / Tabellenverzeichnis.....	- 65 -
7.1 Abbildungsverzeichnis	- 65 -
7.2 Tabellenverzeichnis	- 66 -
8 Literaturverzeichnis.....	- 68 -
9 Danksagung.....	- 75 -
10 Eidesstattliche Versicherung.....	- 76 -

1 Einleitung

Die idiopathische Lungenfibrose (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) ist eine chronische und zuletzt fatal verlaufende Lungenerkrankung mit vielen variablen klinischen Verläufen [1]. Die IPF zählt zu den großen medizinischen Herausforderungen in ihrem Fachgebiet. Sie ist charakterisiert durch ihren chronisch-progredienten Verlauf sowie ihr seltenes Vorkommen [1]. Bis zur Zulassung der beiden antifibrotischen Therapien Pirfenidon und Nintedanib konnte das Fortschreiten des fibrotischen Umbaus durch immunsuppressive Therapieoptionen nicht beeinflusst werden [2].

1.1 Interstitielle Lungenerkrankungen

1.1.1 Definition, Klassifikation und Epidemiologie

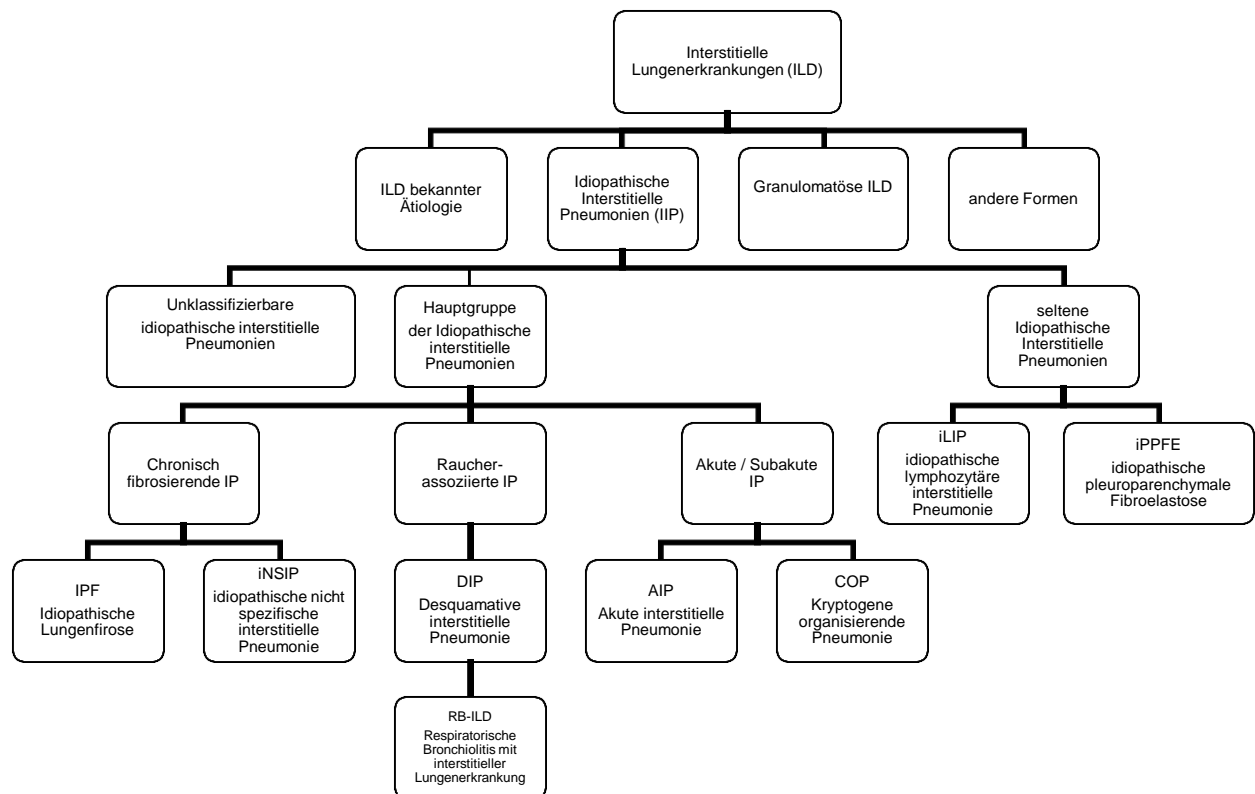
Definition

Laut des offiziellen internationalen Konsensusstatements der American Thoracic Society (ATS), der Japanese Respiratory Society (JRS), der European Respiratory Society (ERS) und der Latin American Thoracic Association (ALAT) ist die idiopathische Lungenfibrose beschrieben als eine „spezifische Form einer chronischen, progredient verlaufenden, fibrosierenden interstitiellen Pneumonie unbekannter Ätiologie. Sie ist auf die Lungen begrenzt, tritt bevorzugt bei älteren Menschen auf und geht histopathologisch und/oder radiologisch mit dem Muster einer UIP einher“ [2].

Klassifikation

Fibrotische Veränderungen im Lungenparenchym sind bei diversen Lungenerkrankungen aufzufinden. Mit über 200 möglichen Ätiologien stellen interstitielle Lungenerkrankungen (interstitial lung diseases, ILD) eine Gruppe mit hoher Heterogenität dar [3, 4]. Durch inflammatorische und fibroproliferative Prozesse führen sie über einen längeren Zeitraum nicht nur zur Schädigung des Interstitiums und somit des Lungengrundgerüsts, sondern auch der Alveolen. Die Lungenfibrose stellt innerhalb dieser heterogenen Gruppe von Lungenerkrankungen die gemeinsame Endstrecke dar [5]. Nach der aktuellen Klassifikation unterteilt man die ILD in vier Gruppen: 1. Erkrankungen bekannter Ätiologie; 2. Granulomatöse Erkrankungen; 3. andere spezielle Ursachen; 4. Idiopathische interstitielle Pneumonien (IIP); bei denen man wiederum anhand klinischer, radiologischer und histologischer Merkmale verschiedene Erscheinungsformen unterscheiden kann (Abb.1) [3].

Abb. 1 Klassifikation der interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) [3].



Die häufigste und in der Regel mit der schlechtesten Prognose assoziierte Form der IIP wird durch die idiopathische Lungenfibrose mit ihrem radiologischen und histologischen Erscheinungsmuster der „Usual interstitial Pneumonia“ (UIP) repräsentiert [6].

Epidemiologie

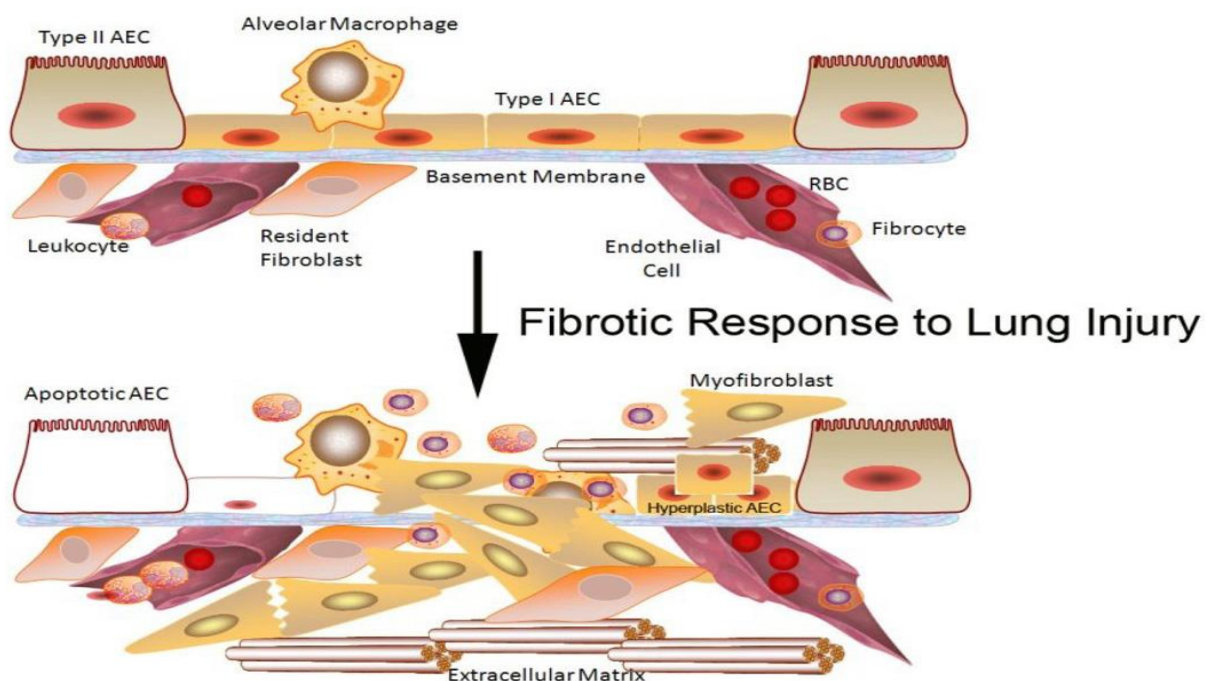
Die Angaben in der Literatur zur Inzidenz und Prävalenz der IPF weisen eine breite Varianz auf. So hat eine Arbeitsgruppe um Nalysnyk in einer Übersichtsarbeit 15 Studien aus unterschiedlichen Ländern, die Daten zur Inzidenz und/oder Prävalenz enthalten, zusammengefasst und analysiert. Schätzungen der jährlichen Inzidenz in Europa reichen demnach von 0,22 bis 7,4 pro 100 000 Personen [7]. Die Inzidenz steigt mit dem Alter und hat bei Personen >75 Jahren einen Gipfel [8]. Je nach verwendeter Definition werden Prävalenzen von 2 bis 24 Fällen pro 100 000 in der Allgemeinbevölkerung angegeben [1, 9, 10]. Die Variabilität der statistischen Angaben lässt sich am ehesten durch die Unterschiede bei den verwendeten Diagnosekriterien, in der Studienpopulation sowie durch unterschiedliche Falldefinition erklären. Der Einfluss von ethnischen und geografischen Faktoren auf die Inzidenz und Prävalenz ist nicht bekannt [1, 7].

1.1.2 Pathogenese und potentielle Risikofaktoren

Im Gegensatz zu anderen strukturellen Lungenerkrankungen, bei denen in vielen Fällen ein auslösender Faktor bekannt ist, ist die Ätiologie der IPF per definitionem unklar [1].

Man vermutet dennoch, dass der zugrundeliegende Pathomechanismus das Ergebnis einer gestört ablaufenden Wundheilung darstellt. Auf zellulärer Ebene ist die IPF charakterisiert durch alveoläre Epithelzell dysfunktionen, Ansammlung von Fibroblasten und Myofibroblasten sowie durch die verstärkte Synthese von extrazellulären Matrix-Proteinen (Abb.2). Die repetitive Einwirkung von Noxen führt auf dem Boden der Mikroverletzungen des Alveolarepithels zur sequenziellen Schädigung des Gewebes. Durch die aktivierten Epithelzellen werden Zytokine und Wachstumsfaktoren zur Induktion einer Entzündungsreaktion sezerniert. Die dadurch ausgelösten zellulären Vorgänge führen zu massiver Proliferation und Migration. Es kommt zur Differenzierung von Fibroblasten zu Myofibroblasten und konsekutiv zu einer weiteren Synthese von Kollagen und anderem extrazellulären Material [11-13]. Die daraus resultierende irreversible Zunahme des Bindegewebes führt zur Schädigung und Funktionsbeeinträchtigung der alveolokapillären Einheit [13]. Die Folgen der Verdickung und Vernarbung des Zellzwischenraumes äußern sich durch die Abnahme der Lungencompliance (Dehnbarkeit) in einer restriktiven Ventilationsstörung und konsekutiv in einer Minderbelüftung der Lunge. Die begleitende Diffusionsstörung, die sich im Verlauf in einer progredienten Hypoxie widerspiegelt, wird durch den verminderten Gasaustausch über die alveolokapilläre Membran auf Grund des narbigen Umbauprozesses verursacht [14, 15].

Abb. 2 Pathogenese der idiopathischen Lungenfibrose [11].



Obgleich die Pathogenese der IPF als unklar gilt, wurden in den letzten Jahren mehrere potentielle Risikofaktoren identifiziert.

Zigarettenrauch

In einer Studie der Universität von New Mexiko wurde dem Tabakkonsum von ≥ 20 Packungsjahren in der Raucheranamnese eine maßgebliche Rolle in der Entwicklung sowohl der sporadischen als auch familiären IPF zugewiesen [16].

Umwelt- und berufliche Belastung

Für verschiedene Umweltfaktoren wurde ein erhöhtes Risiko für das Entstehen einer IPF beschrieben [1]. So zeigten die Belastung mit Pflanzen- und Tierstaub, der Kontakt mit Holzstaub, die Inhalation von Metallstäuben sowie die beruflichen Tätigkeiten im Bereich der Landwirtschaft eine positive Assoziation mit der IPF [2, 16-18].

Genetische Faktoren

Neben der sporadischen Form der IPF wird in einigen Studien ein Anteil von 0,5% - 3,7% an familiären IPF-Fällen, d.h. zwei oder mehrere Familienmitglieder sind an IPF erkrankt, geschätzt [1, 2, 19, 20]. Familiäre IPF-Formen sind nach klinischen und histologischen Merkmalen sowie in puncto Überlebensraten in der Regel nicht von den sporadischen Fällen zu unterscheiden. Sie scheinen sich jedoch früher zu manifestieren und weisen andere Muster in der Gentranskription auf [19-25]. Obgleich ein autosomaler Erbgang mit variabler Penetranz am wahrscheinlichsten für das genetische Auftreten postuliert, konnte nicht in allen familiären IPF-Fällen eine einheitliche genetische Basis festgestellt werden [19, 22]. Die genetische Variante des Muc-5B Promoter Polymorphismus stellt aktuell den stärksten und am häufigsten nachgewiesenen genetischen Risikofaktor für die IPF dar [26]. In einer veröffentlichten Analyse des PANTHER-Studienkollektives könnte in Abhängigkeit von Polymorphismen bestimmter IPF-Genotypen die alleinige Therapie mit n-Acetylcystein (NAC) mit einem signifikanten Therapieansprechen assoziiert sein [27, 28].

Im Rahmen der aktuellen klinischen Diagnostik wird für Patienten mit sporadischer oder familiärer IPF keine genetischen Untersuchungen empfohlen [1, 2].

Virale Infektionen

Wenn es um die Frage der Rolle mikrobieller Erreger in der Pathogenese der IPF geht, zeigt sich in vielen Studien der mögliche Zusammenhang zwischen chronischen Virusinfektionen (Hepatitis-C Virus und einige Subtypen der Herpesvirenfamilie) und der Entstehung der IPF [17, 18, 29, 30]. Obgleich bislang eine große Anzahl an Untersuchungen vorliegt, ist der Stellenwert von Infektionskrankheiten in der Pathogenese der IPF unklar [1].

Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) und Diabetes mellitus (DM)

Gastroösophageale Refluxkrankheit und DM sind wichtige Komorbiditäten und häufig bei Patienten mit IPF vorzufinden [31, 32]. Der Einsatz von Magensäure neutralisierenden Medikamenten, sogenannten Antazida, zur Therapie der Lungenfibrose wurde in der aktuell publizierten S2k-Leitlinie als nicht zu empfehlen bewertet [1]. Inwiefern ein abnormer Reflux

von Magensäure und die konsekutive chronische Mikroaspiration eine Rolle in der Pathogenese der IPF und akuter Exazerbationen spielen könnte, muss in weiteren Untersuchungen überprüft werden.

1.1.3 Klinischer Verlauf, Prognose, Mortalität und Diagnostik

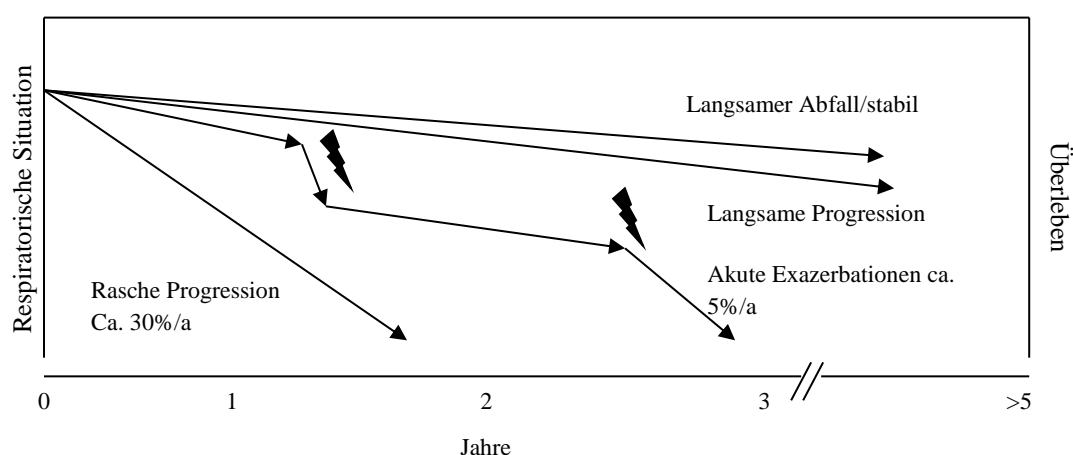
Klinischer Verlauf

Bei Patienten mit IPF liegt das durchschnittliche Manifestationsalter zwischen 50 und 70 Jahren [1, 33]. Die Mehrheit der Erkrankten haben hierbei das 60. Lebensjahr bereits überschritten [12, 34]. Laut Angaben aus der Literatur erkranken Männer häufiger als Frauen [9, 35, 36].

Der Krankheitsbeginn verläuft oft schleichend und ist durch unspezifische Krankheitszeichen charakterisiert, sodass viele IPF-Patienten bereits vor Diagnosestellung über einen längeren Zeitraum Beschwerden aufweisen [34]. Klinisch imponieren initial eine chronisch zunehmende Belastungsdyspnoe, ein trockener Reizhusten und ein beidseits basal betontes inspiratorisches Knisterrasseln. Im weiteren Verlauf ist die respiratorische Symptomatik geprägt von Ruhedyspnoe mit entsprechender Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Lebensqualität, Tachypnoe sowie Trommelschlegelfingern und Uhrglasnägeln. Zeichen des Rechtsherzversagens und Zyanose können sich in fortgeschrittenen Stadien manifestieren [1, 33].

Charakteristisch für den Spontanverlauf der IPF ist eine progrediente Verschlechterung der respiratorischen Situation bis hin zum tödlichen Ereignis durch respiratorische Insuffizienz oder durch Begleiterkrankungen bedingte Komplikationen [37, 38]. Es existieren jedoch starke variable klinische Verläufe (Abb. 3).

Abb. 3 Spontanverläufe der idiopathischen Lungenfibrose [1, 39]



Blitz, akute Verschlechterung/Exazerbation

Eine Vorhersage des klinischen Spontanverlaufs des individuellen Patienten ist bei Diagnosestellung nicht möglich [1, 39, 40]. Bei den meisten Betroffenen beobachtet man eine langsame, aber beständige Progression ihres Krankheitszustandes. Einige verweilen auf einem stabilen Niveau, andere dagegen weisen einen rasant progredienten Verlauf auf. Bei einer

Minderheit der Patienten zeichnet sich der Verlauf durch schubweise auftretende akute unvorhersehbare Verschlechterungen der respiratorischen Funktion aus [1, 40]. Die jährliche Inzidenz solcher als akute Exazerbationen bezeichneten Ereignisse wird in der Literatur zwischen 10% und 15% angegeben. Im Juni 2016 wurde von einer internationalen Arbeitsgruppe von IPF-Experten die vorbestehende Definition einer akuten Exazerbation überarbeitet. Aktuell beinhalten die Kriterien einer akuten Exazerbation der IPF: „eine akute, klinisch signifikante respiratorische Verschlechterung, die durch neu aufgetretene ausgedehnte alveoläre Infiltrate bzw. Konsolidierungen sowie durch das Fehlen einer alternativen Erklärung wie Herzinsuffizienz oder Volumenüberladung charakterisiert ist.“ Die verwendete Subklassifikation in entweder „getriggert“ oder „idiopathisch“ erlaubt weiteren Studien diese Hypothese zu untersuchen [41].

Prognose und Mortalität

Die mediane Überlebenserwartung nach Diagnosestellung variiert zwischen 2,5 und 3,5 Jahren, die 5 Jahres-Überlebensrate beträgt nur etwa 20% [3, 12, 42, 43]. Aktuelle Schätzungen zur Mortalitätsrate durch IPF liegen bei Männern zwischen 33 und 61,2 Todesfällen pro 1 000 000 (Japan/USA), bei Frauen zwischen 24 und 54,5 pro 1 000 000 [1, 35, 44].

Diagnostik

Die diagnostischen und therapeutischen Standards und Empfehlungen zur IPF unterlagen in der Vergangenheit des Öfteren einem Wandel. Die aktuellste internationale Leitlinie wurde auf Grundlage des Konsensus-Statements der Jahre 2000 und 2011 als evidenzbasierte Leitlinie von den Fachgesellschaften ATS, ERS, JRS und ALAT neu überarbeitet und im Juli 2015 publiziert [2, 45]. Die deutsche Leitlinie, die Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose beinhaltet, wurde im August 2017 veröffentlicht. Hierbei handelt es sich um einen Arbeitskreis deutscher Experten, die sich als Ziel der deutschen IPF-Konsensus-Konferenz die Interpretation, Adaptation und Übersetzung der internationalen Leitlinie unter Berücksichtigung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse an das Gesundheitssystem und den Arzneimittelmarkt in Deutschland gesetzt haben [1].

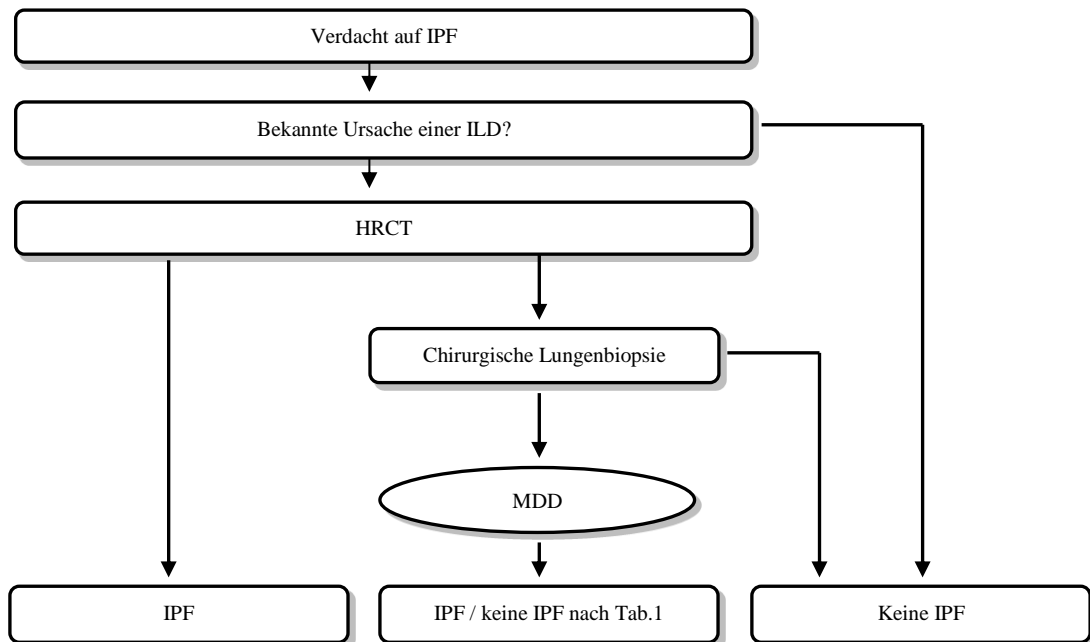
Die Diagnose IPF setzt laut des Konsensus-Statements folgende Kriterien voraus [2]:

1. „Ausschluss anderer Ursachen interstitieller Lungenerkrankungen im Zusammenhang mit Medikamenten, rheumatologischen sowie systemischen Erkrankungen oder Umweltfaktoren.“
2. „Vorliegen eines UIP-Musters in der HRCT bei Patienten ohne chirurgische Lungenbiopsie.“
3. „Vorliegen bestimmter Musterkombination im HRCT und in der Biopsie bei Patienten mit chirurgischer Lungenbiopsie.“

Da der Nachweis des histologischen und radiologischen Erscheinungsbildes einer UIP einen essentiellen Bestandteil in der Diagnosesicherung der idiopathischen Lungenfibrose darstellt, bilden die HRCT und die Histologie mittels chirurgischer Lungenbiopsie die zentralen Säulen

der Diagnostik (Abb.4) [1]. Die Kryobiopsie stellt eine weitere Alternative zur Probengewinnung dar.

Abb. 4 Diagnostischer Algorithmus bei idiopathischer Lungenfibrose (IPF) [1].



HRCT, Hochauflösende Computertomografie; IPF, Idiopathische Lungenfibrose; MDD, Multidisziplinäre Diskussion; ILD, Interstitielle Lungenerkrankungen

Im Rahmen der klinischen Diagnostik der IPF finden folgende Maßnahmen ihre Anwendung.

Anamnese/klinisches Bild

Zur Anamnese sollte eine ausführliche Abfrage des Raucherkonsums, Freizeit- und Berufsleben sowie eine Medikamentenanamnese zur Identifikation möglicher exogener Noxen/Risikofaktoren und der Geschwindigkeit des Krankheitsprozesses beinhalten. Die meisten Patienten präsentieren sich mit dem oben beschriebenen klinischen Bild [1, 46].

Lungenfunktion / Blutgasanalyse (BGA)

Lungenfunktionsanalytisch kann man eine reduzierte Diffusionskapazität (DL_{co}) sowie eine restriktive Ventilationsstörung (verminderte forcierte Vitalkapazität (FVC) oder totale Lungenkapazität (TLC)) beobachten. In der Blutgasanalyse kann man eine arterielle Ruhehypoxämie, die durch körperliche Anstrengung verstärkt wird, feststellen [47].

Labor /Serologie

Eine serologische Untersuchung sollte zum Ausschluss einer rheumatologischen Erkrankung, insbesondere einer Kollagenose, die mit dem Bild einer UIP assoziiert sein kann, in der Diagnostik der IPF durchgeführt werden [1, 48]. Die Bestimmung der brain natriuretic peptide- (BNP) bzw. N-terminales probrain natriuretic peptide-Werte (NT-pro BNP) kann im

Rahmen der initialen Diagnostik zum Ausschluss und zur Therapieüberwachung einer pulmonalen Hypertonie (PH) sowie zur Bestimmung des Schweregrades einer kardialen Funktionseinschränkung hilfreich sein [49].

Bronchoalveoläre Lavage (BAL)

Eine erhöhte Gesamtzellzahl, insbesondere eine Vermehrung der Neutrophilen sowie eine moderate Erhöhung der Eosinophilen sprechen für das Vorliegen einer IPF. Die BAL dient zum Ausschluss von Differentialdiagnosen. Eine Lymphozytose von 40% oder mehr ist für eine IPF eher untypisch und sollte an eine exogen allergische Alveolitis als Differentialdiagnose denken lassen [1, 50].

Hochauflösende Computertomografie, Lungenbiopsie und Multidisziplinäre Diskussion

In den internationalen und deutschen Leitlinien werden radiologische sowie histopathologische Kriterien für ein UIP-Muster beschrieben. Sollte eine eindeutige Zuordnung mittels radiologischen Befundes nicht möglich sein, wird eine histologische Sicherung mittels chirurgischer Lungenbiopsie empfohlen (Tab.1) [2]. Mehrere Studien belegen, dass die diagnostische Ausbeute bei der Video-assistierten Thorakoskopie (VATS) vergleichbar mit der bei der offenen Thorakotomie ist [51, 52]. Obgleich die Diagnose IPF durch die korrelierende Betrachtung klinischer, radiologischer und histopathologischer Befunde zunehmend eindeutiger wird, wird ein multidisziplinäres Konsil (klinische Expertengruppe (Kliniker/-in, Radiologe/-in, Pathologe/-in) auf dem Gebiet der ILD) (Tab.1) zur Entstehung der Diagnose empfohlen

Tab. 1 Kombination von HRCT- und Histologiebefunden in der Diagnostik der IPF [2, 53]

HRCT-Muster	Chirurgisches Biopsiemuster	Diagnose IPF?
UIP	UIP	ja
	Wahrscheinliche UIP	ja
	Mögliche UIP	ja
	<u>Nicht klassifizierbare Fibrose*</u>	ja
	Keine UIP	nein
Mögliche UIP	UIP	ja
	<u>Wahrscheinliche UIP</u>	ja
	Mögliche UIP	wahrscheinlich
	<u>Nicht klassifizierbare Fibrose*</u>	wahrscheinlich
	Keine UIP	nein
Unvereinbar mit UIP	UIP	möglich
	Wahrscheinliche UIP	nein
	Mögliche UIP	nein
	Nicht klassifizierbare Fibrose*	nein
	Keine UIP	nein

*Nicht klassifizierbare Fibrose: Manche Biopsien können ein Fibrosemuster aufweisen, welches weder Kennzeichen einer UIP noch einer anderen IIP entspricht. UIP, usual interstitial pneumonia

1.1.4 Allgemeine Therapie, Pirfenidon und Nintedanib

Allgemeine Therapie

Eine Heilung der IPF auf medikamentösem Wege ist nach wie vor nicht möglich. Die allgemeine Behandlung beinhaltet folgende Bausteine: Nichtpharmakologische Therapie, Behandlung der Begleiterkrankungen und Komplikationen sowie pharmakologische Therapie der idiopathischen Lungenfibrose.

Nichtpharmakologische Therapie

IPF-Patienten, die an einer klinisch signifikanten Ruhehypoxämie leiden, sollten bei Erfüllen der Indikationskriterien eine Langzeit-Sauerstofftherapie (LTOT) erhalten [2, 54].

Ferner wird in den neu publizierten Leitlinien eine ausdrückliche Empfehlung zur stationären pulmonalen Rehabilitationsbehandlung (aerobe Konditionierung, Kraft- und Beweglichkeitstraining, Schulung hinsichtlich Lungentransplantation, Ernährungsberatung) ausgesprochen [1].

Aufgrund der ungünstigen Prognose sollte frühzeitig bei geeigneten Patienten, an eine Prüfung der Transplantationsfähigkeit und Listung gedacht werden, da angenommen werden kann, dass die Lungentransplantation (LTx) den einzigen Therapieansatz mit nachgewiesener Verbesserung der Prognose darstellt [55]. Im Rahmen dieser Evaluationsuntersuchungen werden unter anderem therapiepflichtige und behandelbare Begleiterkrankungen und Komplikationen aufgedeckt [56].

Bei respiratorischem Versagen sollten laut den Empfehlungen der Leitlinien nur solche Patienten mechanisch beatmet werden, die bereits evaluierte LTx-Kandidaten sind (Bridge-to-transplant) oder aufgrund von potentiellen reversiblen zusätzlichen Ereignissen (z.B. Embolie, Pneumonie) respiratorisch insuffizient wurde [1].

Behandlung der Begleiterkrankungen und Komplikationen

Zu den Begleiterkrankungen und Komplikationen zählen vor allem akute Exazerbationen der IPF, Emphysem, obstruktive Schlafapnoe, Adipositas, gastroösophagealer Reflux, Lungenkarzinome und pulmonale Hypertonie [1].

Eine pulmonale Hypertonie bei Patienten mit einer chronischen Lungenerkrankung (mittlere Pulmonalarteriendruck ≥ 35 mmHg) sollte laut den Leitlinien zur IPF bei der Mehrzahl der Patienten nicht zur Behandlung führen. Lediglich im Einzelfall bei entsprechender Lungenhochdrucksituation (moderate bis schwere PH) kann ein Einschluss in einen vasomodulatorischen Therapieversuch über drei bis sechs Monate unter enger Kontrolle erfolgen, sofern andere Ursachen einer PH ausgeschlossen sind [57]. Die RISE-IIP-Studie, welche die Wirksamkeit von Riociguat bei Patienten mit PH-IIP untersuchte, musste aufgrund erhöhter Mortalität vorzeitig abgebrochen werden [58, 59]. Ebenso wird der Einsatz von Endothelinrezeptor-Antagonisten nicht empfohlen [1]. Aufgrund limitierter verfügbarer Therapieoptionen wird generell empfohlen, geeignete Patienten in klinische Studien einzuschließen.

Pharmakologische Therapie der Idiopathischen Lungenfibrose

Ansätze zur pharmakologischen Therapie der IPF basieren auf antifibrotischen, das Immunsystem unterdrückenden oder das Zellwachstum hemmenden Medikamenten. Vor der Einführung von Pirfenidon im Februar 2011 erwiesen sich verfügbare medikamentöse Therapiemöglichkeiten als ineffektiv und waren mit erheblichen Nebenwirkungen assoziiert [1]. So wird nach aktuellen Empfehlungen der deutschen und internationalen Leitlinien sowie nach aktueller Studienlage die Behandlung der IPF mit folgenden Medikamenten nicht empfohlen: Triple-Therapie aus Prednisolon, Azathioprin und n-Acetylcystein (IFIGENIA-Studie) [60], Monotherapie mit n-Acetylcystein (PANTHER-IPF-Studie) , Kombinationstherapie aus Pirfenidon und n-Acetylcystein (PANORAMA-Studie), IFN- γ -1b [61], Etanercept (rekombinanter TNF-Rezeptor) [62], Bosentan (Endothelin-Rezeptor-Antagonist) [63], Ciclosporin [64], Kombinationstherapie aus Colchicin, Cyclophosphamid und Prednisolon [65], Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten , Imatinib, Macitentan und Ambrisentan [1, 63, 66].

Pirfenidon und Nintedanib

Seit der Zulassung der beiden antifibrotischen Medikamente Pirfenidon und Nintedanib durch die European Medicines Agency (EMA) und Food and Drug Administration (FDA) stehen zwei Behandlungsoptionen zur Verfügung, für die in den aktuellen Leitlinien zur Behandlung der IPF eine positive Therapieempfehlung ausgesprochen wurde [1, 2].

Pirfenidon steht seit Februar 2011 zur Therapie der idiopathischen Lungenfibrose zur Verfügung. Es ist ein modifiziertes orales Phenylpyridonderivat, welches seine pleiotropen antifibrotischen Eigenschaften in vivo durch Regulation von wichtigen profibrotischen und proinflammatorischen Zytokinkaskaden sowie in tierexperimentellen Modellen der Lungenfibrose durch Abschwächung der Fibroblastenproliferation und Kollagensynthese zeigen konnte [4, 67-70].

Pirfenidon wurde hinsichtlich klinischer Wirksamkeit und Sicherheit in fünf randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Studien, die mehr als 1700 IPF-Patienten einschlossen, untersucht und geprüft; dabei handelt es sich um eine Phase-2-Studie und eine Phase-3-Studie in Japan sowie die drei internationalen multizentrischen Phase-3-Studien (CAPACITY-1/-2; ASCEND) [71-74].

Das CAPACITY-Programm beinhaltete zwei internationale randomisierte placebokontrollierte Studien mit verschiedenen Therapiedosisarmen. In der Zulassungsstudie CAPACITY-1 (PIPF-004) konnte eine signifikante Verringerung des FVC-Abfalls nach 72 Behandlungswochen gezeigt werden. Dieser primäre Endpunkt konnte in der CAPACITY-2-Studie (PIPF-006) nach 72 Wochen nicht erfüllt werden. Einige sekundäre Effektivitätsvariablen (progressionsfreies Überleben, kategoriale Veränderung der FVC und des 6-Minuten-Gehstests) waren in jeweils einer der beiden CAPACITY-Studien signifikant besser. Die gepoolte Analyse der Datensätze von CAPACITY-1 und -2 ergab für den primären Endpunkt wie auch für das progressionsfreie Überleben und die Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke signifikant positive Resultate [73].

In der randomisierten doppelblinden Phase-3-Studie, ASCEND wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Pirfenidon in einem amerikanischen Patientenkollektiv untersucht. Die

Studie konnte positive Effekte auf die Lungenfunktion, das progressionsfreie Überleben sowie die Belastungstoleranz bei akzeptablem Nebenwirkungsprofil zeigen [72].

Mit Nintedanib steht seit der Zulassung Anfang 2015 durch die EMA ein weiteres antifibrotisches Medikament zur Behandlung der IPF zur Verfügung. Nintedanib ist ein intrazellulärer Tyrosinkinase-Rezeptorinhibitor, der seine Wirkung insbesondere durch Hemmung der Signaltransduktion von Wachstumsfaktoren entfaltet [1]. Bereits in der Phase-2-Studie TOMORROW konnte man positive Therapieeffekte von Nintedanib auf die Lungenfunktion, akute Exazerbationen und Lebensqualität erkennen [75]. So konnten die vorliegenden Phase-III-Zulassungsstudien INPULSIS-1/2 eine signifikante Verringerung des primären Endpunktes, d.h. des jährlichen Abfalls der FVC um ca. die Hälfte zeigen. Positive Effekte auf den sekundären Endpunkt akute Exazerbation konnten nur in der INPULSIS-2-Studie beobachtet werden [76]. In der gepoolten Analyse der Datensätze der drei Studien zeigte sich eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Eintreten der ersten Exazerbation [1, 75, 76].

Um früh die Progression der Erkrankung und die damit verbundene Prognose zu verbessern, sollten nach aktuellen Leitlinien symptomatische Patienten mit einer eindeutigen Diagnose einer IPF bereits bei Diagnosesicherung eine Therapie erhalten [1]. Anhand der aktuellen Datenlage ist bei allen untersuchten funktionellen Schweregraden keine Überlegenheit eines der beiden antifibrotischen Medikamente auf. So soll laut Leitlinienempfehlungen die Wirkstoffauswahl in Abhängigkeit der Komedikationen und Komorbiditäten, der Lebensweise, des Patientenwunsches sowie des Nebenwirkungsprofils erfolgen [1].

Viele Studien zu anderen Therapieansätzen (z.B. Antikörper gegen TGF- β oder gegen Rezeptoren der Wachstumsfaktoren) befinden sich noch in Phase-2 [1]. So werden nach vielversprechender Phase-2-Studie die Resultate der anschließenden Placebo-kontrollierten Studien mit dem connective-tissue-growth-factor-Inhibitor (CTGF) FG-3019 (Pamrevlumab) mit Spannung erwartet [77].

1.2 Fragestellungen

Pirfenidion ist das erste antifibrotische Medikament, welches im Februar 2011 durch die europäische Arzneimittelbehörde EMA die EU-Zulassung für die Behandlung einer leichten bis mittelschweren idiopathischen Lungenfibrose erhalten hat [78].

Für die Prognose der IPF entscheidend sind die Verschlechterung der respiratorischen Parameter, vor allem der Verlust an Vitalkapazität in der Lungenfunktion, die Exazerbationsrate und die körperliche Belastbarkeit [79]. So ist der primäre Endpunkt von Pirfenidonstudien typischerweise die Veränderung der forcierten Vitalkapazität vom Sollwert von Baseline über den Behandlungsbeobachtungszeitraum. Die Berücksichtigung des individuellen IPF-Verlaufes vor Einleitung einer spezifischen Behandlung könnte möglicherweise einen Einfluss auf die Wirksamkeit von Pirfenidon haben.

Folgende Fragestellungen und Aufgaben wurden für die vorliegende Doktorarbeit formuliert:

- (1) Analyse der forcierten Vitalkapazität und anderer respiratorischer Parameter unter antifibrotischer Therapie mit Pirfenidon bei IPF-Patienten mit dokumentiertem Progress.
- (2) Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit von Pirfenidon in der Behandlung bei IPF-Patienten in unserem ILD-Zentrum.
- (3) Vergleich der Ergebnisse des Münchner Patientenkollektivs mit den Zulassungsstudien und weiteren publizierten Erfahrungen.
- (4) Welchen Einfluss hat die Komorbidität pulmonale Hypertonie auf den klinischen Verlauf in unserem Patientenkollektiv?

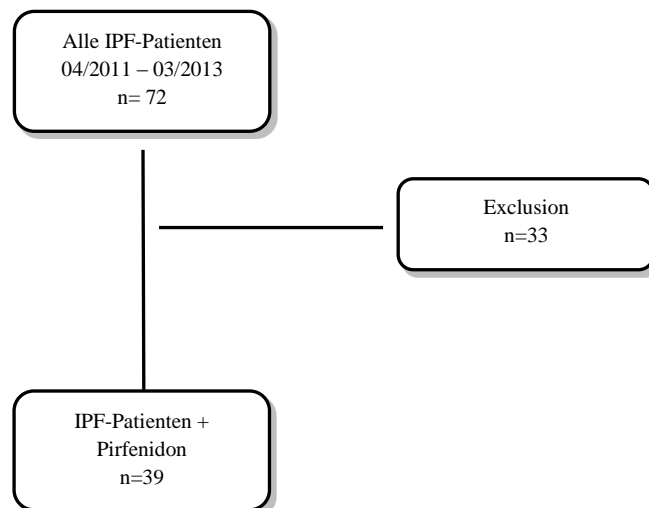
2 Methodik

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Seit der Zulassung durch die europäische Arzneimittelbehörde EMA im Februar 2011 wird Pirfenidon in Europa bei Erwachsenen zur Behandlung von leichten bis mittelschweren idiopathischen pulmonalen Fibrosen (IPF) eingesetzt [6]. In der pneumologischen Abteilung des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München wurden zwischen dem Zeitraum vom 19.04.2011 bis zum 01.03.2013 IPF-Patienten mit dem antifibrotischen Medikament Pirfenidon behandelt. Bei allen Patienten existierten im Rahmen von Kontrolluntersuchungen lungenfunktionsanalytische Vorbefunde, sodass in der klinischen Praxis eine Indikation zur Behandlung der idiopathischen Lungenerkrankung durch den behandelnden Pneumologen gestellt wurde.

Das Patientenkollektiv umfasste alle Patienten, die mit Pirfenidon im oben genannten Zeitraum therapiert wurden, im Alter von 40 bis 80 Jahren waren, die Diagnose einer idiopathischen Lungenerkrankung nach aktuellen internationalen ATS-Kriterien erfüllten und einen Progress bzw. kein Nachweis einer Verbesserung des Krankheitsschweregrades innerhalb der letzten 12 Monate vor Therapieeinleitung aufwiesen. Ausgeschlossen wurden Patienten (n=33) mit einer obstruktiven Lungenerkrankung, immunsuppressiven Therapie sowie mit einer alternativen Erklärung für eine interstitielle Lungenerkrankung (Abb.5).

Abb.5 Überblick über Inclusionsprozess.



Die Studienpopulation umfasste somit 39 IPF-Patienten, die im Rahmen einer Studie, eines Behandlungsprogrammes sowie nach Markteinführung mit Pirfenidon behandelt wurden (Tab.2).

Tab. 2 Verteilung der Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF), unterteilt nach Studienteilnahme und Verordnungszeitpunkt.

Patienten (n)	Zeitraum	Studie/Behandlungsprogramm	Behandlung
12	04/2011-09/2011	ENPAP	Pirfenidon
9	seit 09/2011	Pirfenidon-Gruppe nach Markteinführung	Pirfenidon
18	seit 01/2012	PASSPORT	Pirfenidon

ENPAP, *European Pirfenidone Named Patient Access Program*; PASSPORT, *Post-Authorisation Safety Study of Esbriet*

European Pirfenidone Named Patient Access Program (ENPAP)

In der Zeit zwischen Zulassung und Markteinführung von Pirfenidon (Transitionsphase) wurde das Medikament im Rahmen des ENPAP verschrieben. Initial war die Anwendung von Pirfenidon für Patienten mit einer leichten bis mittelschweren IPF auf drei Monate limitiert. Sie konnte aber nach entsprechenden Vorbereitungen bis auf einen maximalen Zeitraum von zwölf Monaten verlängert werden [80]. Das Ziel dieses Behandlungsprogrammes war es, Pirfenidon auf Nachfrage von IPF-Experten für individuell ausgewählte und benannte Patienten mit einer leichten bis mittelschweren IPF zur Überbrückung bis zur Markteinführung oder für einem maximalen Behandlungszeitraum von zwölf Monaten zur Verfügung zu stellen [80]. Den ENPAP-Patienten des Münchner Patientenkollektives (n=12) wurde im Zeitraum vom 19.04.2011 bis 14.09.2011 Pirfenidon verordnet.

Pirfenidon-Gruppe außerhalb von Studien

Zwischen dem 16.09.2011 und dem 29.11.2012 wurde neun Patienten außerhalb von Studien und Behandlungsprogrammen Pirfenidon nach Indikation des behandelnden Pneumologen/-in verordnet und auf diesem Wege in die Datenbank aufgenommen.

Post-Authorisation Safety Study of Esbriet (PASSPORT)

Die Post-Authorisation Safety Study of Esbriet ist eine Sicherheitsstudie (Phase 4 Beobachtungsstudie) zur Langzeitbehandlung der IPF mit Pirfenidon. Das Ziel dieser Studie war somit die Bewertung des Langzeit-Sicherheitsprofils von Pirfenidon bei IPF-Patienten und die Beobachtung hinsichtlich unbekannter oder potenzieller Risiken bei der Behandlung mit Pirfenidon [81]. Jeder Teilnehmer (n=18) wurde vor Studieneinschluss ausführlich über den Ablauf, die Untersuchungen und über potentielle Risiken informiert und aufgeklärt. Durch die Unterzeichnung der Einverständniserklärung bekundete jeder Patient seine Bereitschaft an der Studie teilzunehmen.

Pirfenidon wurde oral verabreicht und gemäß den Empfehlungen der Fachinformation von Pirfenidon über einen Zeitraum von zwei Wochen auf eine tägliche Dauermedikation von neun Kapseln (2403 mg) auftitriert [82].

Titrationsschemata

- Tag 1 bis 7: eine Kapsel, dreimal täglich (1-1-1) (801mg/Tag)
- Tag 8 bis 14: zwei Kapseln, dreimal täglich (2-2-2) (1602mg/Tag)
- Ab Tag 15: drei Kapseln, dreimal täglich (3-3-3) (2403mg/Tag)

Die angestrebte Dauermedikation von Pirfenidon für Patienten mit IPF beträgt drei 267-mg-Kapseln dreimal täglich zusammen mit der Nahrungsaufnahme [82]. Bei einer Behandlungsunterbrechung von 14 Tagen oder länger wurde die Therapie mit der initialen Aufdosierungsphase bis zur angestrebten Tagesdosis neu begonnen. Patienten, die die Behandlung von Pirfenidon weniger als 14 Tage in Folge unterbrachen, konnten die Einnahme in der vorherigen Tagesdosis ohne Titration fortsetzen [82].

Im Rahmen der Titration erfolgten in regelmäßigen Abständen ambulante Laborwertkontrollen, insbesondere der Leber-, Nierenwerte und des Blutbildes.

Alle Patienten wurden in eine Datenbank eingetragen. So wurden aus den Krankenakten Anamnesedaten, Vorbefunde, Untersuchungsergebnisse (z.B. Rechtsherzkatheterbefunde, HRCT-befunde, Evaluationsuntersuchungsergebnisse, Lungenfunktionen), aktuelle und bisherige Medikation entnommen. Zusätzlich zu den in den Patientenakten festgehaltenen Daten wurden auch die im Intranet des Klinikums Großhadern online verfügbaren Befunde (klinische Daten, Labor-, Lungenfunktions-, radiologische Befunde) berücksichtigt. Außerdem wurden Patienten telefonisch befragt und fehlende deskriptive Daten mit Ihrer Hilfe vervollständigt.

Im Rahmen der routinemäßigen Kontrolluntersuchungen stellten sich die IPF-Patienten gemäß den Leitlinien nach Beginn der Behandlung mit Pirfenidon ca. alle drei Monate, beim Auftreten von progredienten pulmonalen Beschwerden, Zeichen eines Exazerbationsereignisses oder Symptome einer Photosensibilisierung jederzeit auch früher, in der pneumologischen Ambulanz des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München vor [1].

Die Patienten wurden mittels Lungenfunktionsuntersuchungen während der regelmäßigen Untersuchungsterminen verlaufskontrolliert. Die Lungenfunktionsuntersuchungen beinhalteten eine Spirometrie, eine Ganzkörperbodyplethysmographie (GBP) einschließlich der Ermittlung der Körpergröße und des Gewichtes zur Berechnung des Body-Mass-Indexes (BMI), die Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid und eine arterielle Kapillarblutgasanalyse des Ohrläppchens bei Raumluftbedingungen [83]. Die ermittelten Parameter wurden als Prozent vom Sollwert sowie als Absolutwert berechnet [84].

Zum Ablauf eines ambulanten Verlaufskontrolltermines gehörten weiterhin eine venöse Blutentnahme, die Aufzeichnung eines Elektrokardiogrammes, ein 6-Minuten-Gehtest mit Blutgasanalyse und Erfassung der Gehstrecke, Herzfrequenz, Blutdruck, Borg-Dyspnoe-Skala sowie ein Arztgespräch (Anamnese mit Erfassung klinischer Daten, Vorgeschichte, Nebenwirkungen, körperliche Untersuchung, Beratung). Radiologische Aufnahmen erfolgten im Falle von neu aufgetretenen respiratorischen Symptomen, Verlust der forcierten Vitalkapazität oder progredienter Hypoxämie.

Den Patienten wurde im Rahmen der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen und bei ambulanten und stationären Aufenthalten, die auf Grund von Evaluationsuntersuchungen

bezüglich einer möglichen Lungentransplantation oder Exazerbationsereignissen stattgefunden haben, eine venöse Blutprobe abgenommen. Die Blutproben wurden im Institut für Klinische Chemie, Großhadern (Zentrallabor des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München), hinsichtlich hämatologischen, nephrologischen, hepatogenen und rheumatologischen Parametern untersucht. Zum Ausschluss, zur Therapieüberwachung bei pulmonaler Hypertonie sowie zur Bestimmung des Schweregrades einer kardialen Funktionseinschränkung wurden folgende biochemische Parameter bestimmt: brain natriuretic peptide (BNP) und N-terminales probrain natriuretic peptide (NT-pro BNP) [85]. Analog der Empfehlungen der Fachinformation wurden engmaschig Blutbildkontrollen, unter anderem zum Ausschluss von Leberwerterhöhungen, durchgeführt [82].

Um den Effekt einer Medikation bei einer pulmonalen Erkrankung wie der IPF bzw. die Progression oder Verlaufsstabilität dieser Krankheit beurteilen zu können, nimmt die Messung der Lungenfunktionsparameter eine wichtige Rolle ein. So wurden die repetitiv durchgeführten Lungenfunktionstests der IPF-Patienten vor und unter antifibrotischer Therapie dokumentiert und analysiert. Einbezogen in die Lungenfunktionsanalyse wurden alle Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit und/oder Einnahmezeit von ≥ 6 Monaten ($n=31$). Die übrigen Patienten ($n=8$) wurden aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen.

Basierend auf der in der Literatur angegebenen minimal clinically important difference (MCID) wurde als Progression bzw. Non-Responder der IPF unter Therapie eine Abnahme der forcierten Vitalkapazität $> 5\%$ vom Sollwert und/oder der $DL_{co} > 10\%$ vom Sollwert mit oder ohne radiologischen Progress und Zunahme der Symptome in drei bis sechs Monaten Verlaufskontrollzeitraum festgelegt [86, 87]. Eine Abnahme der Vitalkapazität $< 5\%$ vom Sollwert und der $DL_{co} < 10\%$ vom Sollwert, ohne Zunahme der Fibrose in der Bildgebung oder Symptome wurde als stabiler Verlauf bzw. Responder unter Therapie festgelegt. Das Beobachtungsende wurde mit dem 31.06.2013 datiert.

2.2 Lungenfunktion und Ganzkörperbodyplethysmographie

Lungenfunktion

Das Gasvolumen, das pro Zeiteinheit durch die alveolokapilläre Membran wandert, ist nach dem Fick'schen Diffusionsgesetz neben der Partialdruckdifferenz für das jeweilige Gas abhängig von der Diffusionsfläche und –strecke [14]. Die Diffusionskapazität (DL_{co}) stellt hierfür die medizinische Messgröße dar. Bei der IPF verdrängt proliferierendes Bindegewebe das intakte Lungenparenchym, was zur Reduktion der Diffusionsfläche und konsekutiv zur Verlängerung der Strecke, die der Sauerstoff (O_2) per Diffusion überwinden muss, um in den Erythrozyten zu gelangen, führt [14, 15]. Der narbige Umbau des gesunden Lungengewebes verhindert die Ausdehnung der Lunge, welcher konsekutiv zur Einschränkung der Vitalkapazität (VC) und Totalen Lungenkapazität (TLC) führt [14, 15].

So ist neben der Erhebung der statischen Lungenvolumina, auch die Messung der CO-Diffusionskapazität sowie weiterer dynamischer Messgrößen mittels Ganzkörperplethysmographie (große Lungenfunktion) notwendig. Es wurden folgende lungenfunktionsanalytische Werte erhoben [88]:

- Forcierte Vitalkapazität (FVC) in Litern nach maximaler Inspiration mit stärkster Anstrengung und schnellstmöglich ausgeatmete Luftvolumen.
- totale Lungenkapazität (TLC) in Litern nach maximaler Inspiration in der Lunge befindliche Lungenvolumen.
- Ein-Sekunden-Kapazität (FEV1) in Litern forciertes Expirationsvolumen in einer Sekunde
- Residualvolumen (RV) in Litern nach maximaler Expiration noch in der Lunge befindliche Volumen.
- Tiffeneau-Index (FEV1/FVC) in Prozent Prozentsatz der forcierten Vitalkapazität, der in einer Sekunde forciert ausgeatmet werden kann.
- CO-Diffusionskapazität (DL_{CO}) in mmol/min/kPa Gasmenge, die pro Zeiteinheit und Partialdruckdifferenz Luft und Kapillarblut über die alveolokapillare Membran übertritt

Die ermittelten Werte wurden sowohl als Absolutwerte als auch als Prozent vom Sollwert [%soll] angegeben [88].

Alle Untersuchungen wurden mit den gleichen Geräten (Gerät: Master Lab; Firma: Care Fusion) in unserer pneumologischen Abteilung durchgeführt. Die Geräte werden täglich sowie bei Unstimmigkeiten oder dem Wechsel von Gerätebestandteilen (z.B. nasser Filter) durch das geschulte Personal einer Eichung unterzogen.

Ganzkörperbodyplethysmographie

Die Ganzkörperbodyplethysmographie (GBP) ist ein Verfahren zur Messung von Lungenvolumina und Atemparametern. Bei der Bodyplethysmographie, bei der der Patient in einer luftdichten volumenkonstanten Kabine sitzt, können mittels Pneumotachographen Werte für Volumen-Zeit- und Fluss-Volumen-Kurven gemessen und dokumentiert werden. Drücke am Mundrohr sowie Kabinendruckveränderungen durch die Ventilation des Patienten werden registriert und zu den Flussveränderungen in Beziehung gesetzt. Darüber hinaus können der Atemwegswiderstand, das thorakale Gasvolumen sowie die Lungendehnbarkeit und -durchblutung bestimmt werden [89].

Bei der Single-Breath-Methode zur Bestimmung der DL_{CO} atmet der Patient einmalig maximal ein Gasgemisch (mit bestimmter CO-, Helium- und Außenluftkonzentration) ein, hält 10 Sekunden die Luft an und atmet forciert wieder aus. Nach Verwerfen des Totraumanteils der Ausatemluft wird der Rest in einem Beutel gesammelt und die CO- und Heliumkonzentration

bestimmt. Die Methode basiert auf der Diffusion des CO ins Blut (analog zu O₂) während der Atemanhaltezeit. Die DL_{co} ergibt sich aus den in- und expirierten Analysegas Konzentrationsänderungen (CO und Helium), dem Alveolarvolumen und der effektiven Atemanhaltezeit [89].

2.3 6-Minuten-Gehtest, Blutgasanalyse und Borg-Dyspnoe-Skala

6-Minuten-Gehtest und Blutgasanalyse

Bei pulmonal und kardial eingeschränkten Patienten stellt der „6-Minuten-Gehtest“ (6MWT) eine der weltweit anerkannten Standardmethoden zur Beurteilung der funktionellen Kapazität bei diagnostischen sowie therapeutischen Fragestellungen dar [90].

Bei dem Gehtest, welcher abhängig von physiologischen und psychologischen Faktoren ist, läuft der Patient in Begleitung einer Aufsichtsperson auf ebenem Terrain so weit wie möglich innerhalb von sechs Minuten (Angabe der zurückgelegten Wegstrecke in Metern). Pausen und Tempowechsel sind erlaubt. Vorzeitiges Abbrechen der Gehstrecke oder Unterbrechungen werden dokumentiert. Vor Durchführung der Gehstrecke wurde eine kapilläre BGA aus dem hyperämisierten Ohrläppchen entnommen um den Sauerstoffpartialdruck (PaO₂) und Kohlenstoffdioxid-partialdruck (PaCO₂) und pH-Wert zu ermitteln. Ergänzend wurden Herzfrequenz (HF), Blutdruck (RR), arterielle Sauerstoffsättigung (SaO₂) vor und nach Durchführung der Gehstrecke dokumentiert.

Im Rahmen des ambulanten Verlaufkontrolltermines sowie bei invasiven Rechtsherzkatheteruntersuchungen zur Diagnostik einer pulmonalen Hypertonie wurde der 6MWT entsprechend der Richtlinien der American Thoracic Society durchgeführt [91].

Borg-Dyspnoe-Skala

Die Borg-Dyspnoe-Skala, die 1967 auf Grundlage einer Studie von Borg und Linderholm etabliert wurde, quantifiziert die subjektive Atemnot des Patienten während oder unmittelbar nach körperlichen Anstrengung [92, 93].

In unserem Patientenkollektiv wurde die modifizierte Version der Borg-Dyspnoe-Skala, die zwölfstufige „CR-10“ Skala, verwendet [94]. Den Patienten wurde hierfür eine visuelle Analogskala mit 12 Schweregraden vorgehalten (Punktwerte von 0 bis 10). Der Patient wird gebeten, die subjektive Dyspnoe bzw. den Grad der Atemlosigkeit als Zahlenwert anzugeben (0= keine Beschwerden, 10=maximal anstrengend; siehe Tab.3).

Tab.3 Modifizierte Borg-Dyspnoe-Skala (CR-10-Borg-Skala) [94].

Punktwert	Subjektives Empfinden
0	Keine Beschwerden / überhaupt keine Atemnot
0,5	Sehr sehr schwache/ gerade spürbare Atemnot
1	Sehr schwache / sehr milde Atemnot
2	Schwache / milde Atemnot
3	Mäßige Atemnot
4	Etwas anstrengend / mäßig schwere Atemnot
5	Anstrengend / schwere Atemnot
6	
7	Sehr anstrengend / sehr schwere Atemnot
8	
9	Sehr sehr anstrengend / überaus schwere Atemnot
10	Maximal anstrengend / maximale Atemnot

2.4 Body-Mass-Index

Zur Beurteilung der Gewichtsentwicklung unter Therapie wurde für jeden Patienten der Body-Mass-Index (BMI; Körpermassenindex) für die Analyse berechnet.

Mit dem Body-Mass-Index wird das Körpergewicht im Verhältnis zur Körpergröße gesetzt [95].

Anhand des BMI ermöglicht eine internationale Klassifikation die Einteilung der Personen in normal-, über-, oder untergewichtig (Tab.4). Der BMI-Wert ist unabhängig von Alter und Gewicht und brechnet sich aus dem Quotienten des Körpergewichts (in Kg) und dem Quadrat der Körpergröße (in m) [95]:

$$\text{BMI} \left[\frac{\text{kg}}{\text{m}^2} \right] = \frac{\text{Gewicht}}{(\text{Größe})^2}$$

Tab 4. Internationale BMI-Klassifikation [95].

Kategorie	BMI [$\text{kg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$]
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht	≥ 25,0
Präadipositas	25-29,9
Adipositas Grad 1	30-34,9
Adipositas Grad 2	35-39,9
Adipositas Grad 3	≥ 40

BMI, Body-Mass-Index

Einbezogen in die Berechnung bezüglich Gewichtsveränderungen wurden alle Patienten mit einer Nachbeobachtungs- und/oder Einnahmezeit von ≥ 6 Monaten (n= 31). Gemäß der Definition des Gewichtsverlustes bei der B-Symptomatik wurde als Gewichtsverlust eine Abnahme von mehr als zehn Prozent des Körpergewichtes innerhalb von sechs Monaten festgelegt [96].

2.5 Rechtsherzkatheter

Da der Nachweis einer pulmonalen Hypertonie, allgemein definiert als mittlerer Druck in der Arteria pulmonalis >25 mmHg unter Ruhebedingungen, mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden ist, wurden im Rahmen von Evaluationsuntersuchungen zur Lungentransplantation, bei echokardiografischem und klinischem Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie invasive Rechtsherzkatheteruntersuchungen bei den IPF-Patienten durchgeführt [57, 97-99].

Es wurden folgende hämodynamische Parameter erhoben [100]:

mittlerer arterieller Pulmonalisdruk (MPAP, Mean Pulmonary Artery Pressure); Wedge-Druck (PCWP, Pulmonary Capillary Wedge Pressure); mittlerer rechter Vorhofdruck (RAP, Right Atrial Pressure); Herzzeitvolumen (HZV, CO, Cardiac Output); Herzindex (CI, Cardiac Index); Sauerstoffsättigungen im Blut; pulmonale Gefäßwiderstand (PVR, Pulmonary Vascular Resistance).

2.6 Packungsjahre

Das Packungsjahr (Pack year; PY) ist die Maßeinheit, die zur Beschreibung der inhalierten Rauch-Dosis eines Zigaretten-Rauchers dient. Die Anzahl der konsumierten Zigaretten wird somit abschätzbar [50]. Die sogenannten Packungsjahre stellen hierbei das Produkt aus der Menge der täglich konsumierten Zigarettenpackungen (Inhalt ca. 20 Stück) und der Anzahl der Jahre mit aktiven Nikotinkonsum dar [50].

2.7 Multidimensionales GAP-Index-System

Das multidimensionale GAP-Index-System (gender, age, and lung physiology) für IPF ist ein klinisches Prognosemodell, welches sich basierend auf dem Geschlecht, dem Alter und der Lungenfunktion (FVC und DLco (% vom Sollwert)) in 4 Indexstufen (GAP Index 1: 0-1 Punkt; GAP Index 2: 2-3 Punkte; GAP Index 3: 4-5 Punkte; GAP Index 4 >5 Punkte) einteilen lässt und für die darauffolgenden Jahre (1- / 2- /3- Jahresmortalität) je nach Indexlevel eine Prognose zur individuellen Mortalität abgeben kann [101]. Höhere Werte korrelieren hierbei mit einer erhöhten Mortalität [101, 102].

2.8 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der erhobenen Daten erfolgte mit Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corp., Remond, WA) und SPSS Version 21.0 für Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL).

Zur Evaluation einer Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov Test und die Signifikanzkorrektur nach Lilliefors angewandt. Anhand von Histogrammen bzw. QQ-Diagrammen wurde die gegebene Verteilung visuell beurteilt. Im Ergebnisteil werden sowohl der arithmetische Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD) als auch Absolutzahlen mit

Prozent in Klammer als auch Verteilungsbereiche mit Minimum- und Maximum-Angabe angegeben.

Die Berechnung der Unterschiede zwischen Gruppen für nicht normalverteilte Variablen erfolgte mit nicht-parametrischen Testverfahren. Hierbei kamen für zwei unabhängige Stichproben der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz. Bei normalverteilten Variablen wurde die Berechnung mittels T-Tests durchgeführt.

Zur Analyse bzw. zum Vergleich der Lungenfunktionswerte sowie der Veränderungen der respiratorischen Parameter über die Zeit (Slopes) vor und nach der Einleitung einer Therapie mit Pirfenidon innerhalb und zwischen den beiden Subpopulationen wurden bei Normalverteilung der Variablen verbundene und unverbundene T-Tests angewandt und bei nicht vorhandener Normalverteilung der Variablen der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt. Bei Anwendung des T-Tests wurde der Levene-Test vorangeschaltet, um die Gleichheit der Varianzen beurteilen zu können. Die respiratorischen Veränderungen über die Zeit (Slopes) wurden für die einzelnen Intervalle vor und nach dem Beginn einer Behandlung mit Pirfenidon mittels linearer Regression ermittelt.

Zur Identifizierung und Testung des Zusammenhangs zwischen etwaigen Nebenwirkungen wurde der Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman angewandt.

Die Überlebenszeitkurven wurden mittels Kaplan-Meier-Methode analysiert.

Den statistischen Testverfahren lag das zweiseitige Signifikanzniveau $p < 0,05$ zugrunde. P-Werte zwischen 0,05 und 0,1 wurden als Trend bezeichnet.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten und Charakteristika des Patientenkollektives

In der vorliegenden Längsschnittuntersuchung handelte es sich um eine Patientenpopulation von 39 IPF-Patienten, die in der pneumologischen Ambulanz des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München in dem Zeitraum von April 2011 bis März 2013 mit dem antifibrotischen Medikament Pirfenidon behandelt wurden.

Die Charakteristika des Patientenkollektives sind in Tab. 5 dargestellt. Über die Hälfte der Studienpopulation (69%; n=27) war männlich bei einem mittleren Alter von $62 \pm 9,0$ Jahren am Therapiestart. Es wurden keine aktiven Raucher eingeschlossen. Alle ehemaligen aktiven Raucher (62%) hatten das Rauchen eingestellt. Der Tabakkonsum lag bei 19 ± 13 Packungsjahren. Der mittlere Body-Mass-Index war mit $27,0 \pm 3,5 \text{ kg/m}^2$ leicht erhöht.

Im Rahmen von Evaluationsuntersuchungen wurde bei 19 IPF-Patienten (49%) die Möglichkeit zur Lungentransplantation und aktiven Listung geprüft. Ein Patient war bereits vor dem Therapieversuch mit Pirfenidon aktiv gelistet. Zu Beginn der antifibrotischen Behandlung wurden zwei Patienten simultan zur Lungentransplantation gelistet. Bei fünf Personen stellte sich die Indikation zur aktiven Listung während des Behandlungsversuches mit Pirfenidon.

Vor dem Beginn einer Behandlung mit Pirfenidon waren 23 Patienten (59%) auf eine Langzeit-Sauerstofftherapie angewiesen. Vier IPF-Patienten wurden im Mittel nach 6,6 Monaten [Bereich 1,6-11,2] nach Therapiebeginn mit Pirfenidon sauerstoffpflichtig.

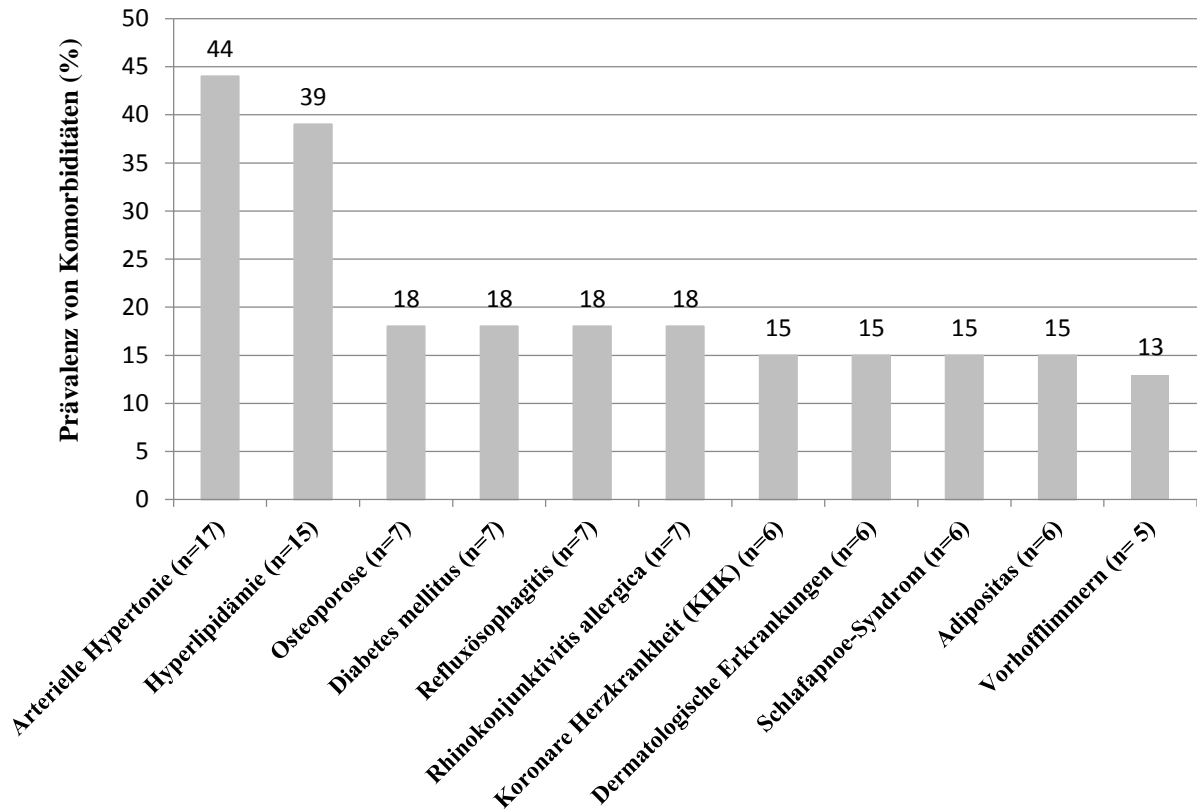
Tab. 5 Demographische Daten, Body-Mass-Index, Raucherstatus, Listungsstatus und Langzeitsauerstofftherapie der Studienpopulation (n=39); angegeben sind Mittelwerte \pm Standardabweichung oder Absolutzahlen mit Prozentangaben in Klammer.

Geschlecht (Mann/Frau)	27 (69%) / 12 (31%)
Alter (Jahre)*	$62 \pm 9,0$; (38-79)^f
Body-Mass-Index (kg/m^2)*	$27 \pm 3,5$
Raucherstatus*	
➤ Ex-Raucher	24 (62%)
➤ Nie-Raucher	15 (38%)
➤ Aktive Raucher	0
➤ Packungsjahre („pack years“)	19 ± 13
Aktive Listung zur Lungentransplantation*	8 (21%)
➤ vor Therapiestart	1
➤ zum Therapiestart	2
➤ während der Therapie	5
Transplantation im Beobachtungszeitraum	6 (15%)
Langzeit-Sauerstofftherapie*	27 (69%)
➤ vor Therapiestart	23
➤ während der Therapie	4
Rechtsherzkatheteruntersuchung	29 (74%)
Pulmonale Hypertonie	12 (31%)

^f(minimale und maximale Alter); *Angaben zum Zeitpunkt einer Einleitung mit Pirfenidon

Die vorherrschenden Komorbiditäten (>30%) waren arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie (Abb. 6). Die Anzahl der Komorbiditäten pro IPF-Patient betrug im Mittel $3,2 \pm 1,5$ [Bereich 0-6].

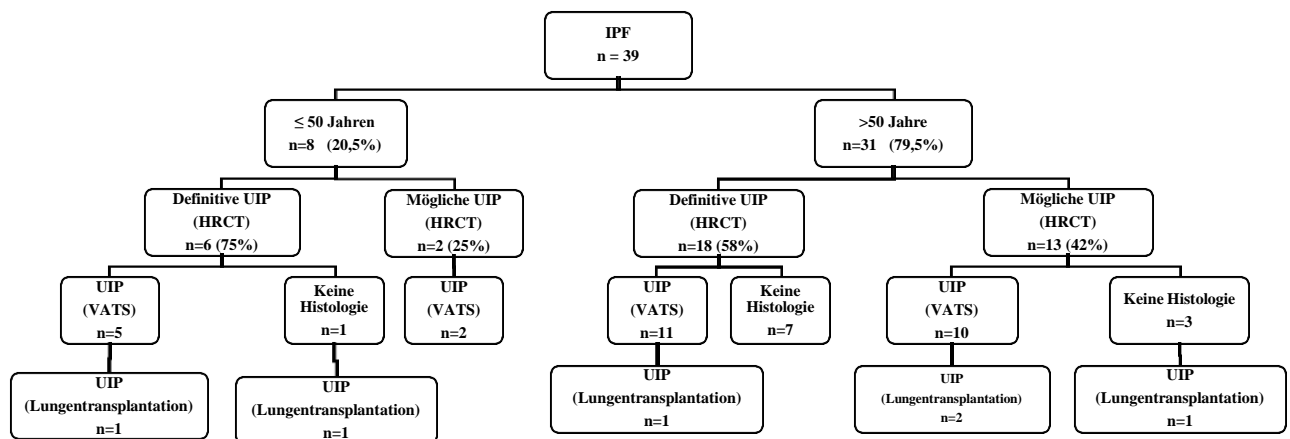
Abb.6 Komorbiditäten der Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (n=39)*; angegeben sind Absolutzahlen mit Prozentangaben in Klammer.



*Angaben bezogen auf Therapiestartpunkt mit Pirfenidon; Koronare Herzkrankheit, KHK; mittels invasiver Herzkatheteruntersuchung diagnostiziert bei Stenosen >50%; Dermatologische Erkrankungen (Psoarisis, Rosacea)

Bei 72% der Patienten (n=28) erfolgte die Sicherung der Diagnose histologisch, bei den Übrigen wurde die Diagnose durch radiologische Befunde der HRCT gestellt (Abb. 7). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren ca. 80% des IPF-Patientenkollektives älter als 50 Jahre. Im untersuchten Beobachtungszeitraum wurden sechs IPF-Patienten, von denen zwei unter 50 Jahre alt waren und vier die Diagnose eines UIP-Musters mittels Video-assistierter Thorakoskopie gesichert wurde, lungentransplantiert (Abb. 7).

Abb.7 Radiologische und histologische Befunde der Patienten mit der Diagnose einer idiopathischen Lungenfibrose



IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; HRCT, high resolution chest tomography; VATS, Video-assistierte Thorakoskopie; UIP, usual interstitial pneumonia

3.2 Therapieregime im Rahmen der IPF-Behandlung

Nach der Diagnosestellung IPF betrug die mittlere Zeit bis zur ersten Einnahme von Pirfenidon $3,6 \pm 3,0$ Jahre [Bereich 0,04-16,29]. Vor der Einleitung der Pirfenidon-Therapie erhielt der Großteil der IPF-Patienten (69%) eine Tripple-Therapie mit Pirfenidon, Kortikosteroiden und NAC.

Die IPF-spezifischen Therapieregime sind in Tab.6 dargestellt. Vor dem Beginn einer Behandlung mit Pirfenidon wurde die Mehrheit des Patientenkollektives (62%; n=24) mit einer Kombinationstherapie aus einem Kortikosteroid und einem Immunsuppressivum behandelt. Bei einem Patienten, der zu den 10% der Patienten mit einer NAC-Monotherapie gehörte, wurde zuvor im Rahmen einer placebokontrollierten Studie, namens Macitentan Use in an Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Study (MUSIC) [66], eine Behandlung mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten durchgeführt. Zwei Patienten waren vor der Einleitung einer Pirfenidontherapie therapienaiv.

Tab.6 Therapie der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) vor der Einleitung einer Behandlung mit Pirfenidon und Kombinationstherapie mit Pirfenidon. Angegeben sind Absolutzahlen mit Prozentangaben in Klammer sowie der Bereich des Behandlungszeitraumes in Monaten in Klammern.

	n (%)	Behandlungsdauer (Monate)
IPF-Therapie vor Pirfenidon-Gabe		
Keine	2 (5)	
Steroide* (Monotherapie) ⁺	4 (10)	5,0-64,3
NAC [§] (Monotherapie)	4 (10)	10,3-30,8
NAC [§] + Steroide*	5 (13)	2,3-52,3
Steroide* + Azathioprin	3 (8)	6,5-11,0
NAC [§] + Steroide* + Azathioprin	15 (39)	4,3-87,6
NAC [§] + Steroide* + Cyclophosphamid	1 (2)	114
Azathioprin/Cyclophosphamid + NAC [§] + Steroide*	5 (13)	5,5-27,8
Therapie der IPF mit Pirfenidon		11,2±7,0 (1,4-26,8)
Pirfenidon (Monotherapie)	4 (10%)	
Pirfenidon + NAC [§]	8 (21%)	
Pirfenidon + NAC [§] + Steroid*	27 (69%)	

NAC, n-Acetylcystein; [§]1800 mg/d; *5-20 mg/d Prednisolon-Äquivalent; ⁺ 1 Patient wurde vor der NAC-Monotherapie im Rahmen der MUSIC-Studie behandelt

3.3 Sicherheit und Verträglichkeit

Bei den 39 IPF-Patienten des Münchner Zentrums, die konsekutiv mit dem Medikament Pirfenidon behandelt wurden, betrug die mittlere Verlaufsbeobachtungszeit zwischen der ersten Einnahme von Pirfenidon und dem Erreichen des Beobachtungsendes bzw. einem vorzeitigen Abbruch der Therapie auf Grund unerwünschter Ereignisse $11,2 \pm 7,0$ Monate [Bereich 1,4-26,8].

Titration

Bei jedem IPF-Patienten erfolgte die vorgesehene 3-wöchige Dosis-Titration bis auf die tägliche Erhaltungsdosis von 2403 mg Pirfenidon. 77% der Patienten (n=30) nahmen die Medikation über den gesamten Beobachtungszeitraum in der Tageshöchstdosis von dreimal drei Kapseln.

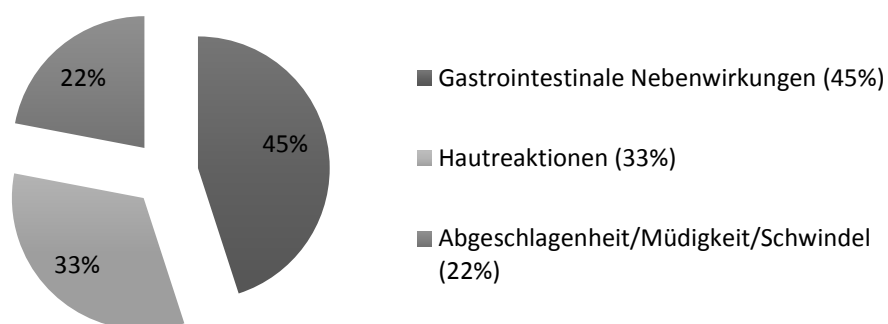
Reduktionen und Therapieunterbrechungen/Pausen

Bei 9 Patienten (23%; n= 4 weiblich; n=5 männlich; alle progredienten Verläufe vor Therapiebeginn) fand auf Grund von Nebenwirkungen eine temporäre (n=4) oder dauerhafte (n=5) Anpassung der täglichen Dosis statt (Tab.7).

Am häufigsten führten gastrointestinale Nebenwirkungen (45%) (Übelkeit/Dyspepsie/Inappetenz) zu Dosisreduktionen. Hautreaktionen wurden bei 33% der Patienten mit Anpassungen der Therapiedosis beobachtet, wobei diese sich überwiegend als Hautausschläge oder Juckreiz darstellten. Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Schwindel stellten die anderen Reduktionsgründe (22%) dar (Abb.8).

Abb.8 Häufigkeitsverteilung der Reduktionsgründe in Prozent angegeben.

Reduktionsgründe (n=9)



Acht IPF-Patienten reduzierten hierbei nach einer mittleren Therapiedauer von $5,21 \pm 4,51$ Monaten [Bereich 1,03-13,43] ihre tägliche Dosis von 2403mg auf 1602mg Pirfenidon. Die mittlere Dauer der Therapieanpassungen betrug $2,41 \pm 2,53$ Monate [Bereich 0,37- 7,53].

Tab.7 Dosisreduktionen und Therapieunterbrechungen während des Beobachtungszeitraumes mit n = Anzahl der Patienten und der Zeitangabe in Monaten mit dem Bereich in Klammern.

	Dosis- reduktionen	Dosisreduktionen auf 2-2-2	Dosisreduktionen auf 1-1-1	Therapieunter- brechungen	Reduktions- grund
Patientenanzahl	9	8	1	2	4GIT; 3HTR, 2A/M/S
Dauerhafte Reduktion	5	5	-	-	3GIT; 1HTR; 1A/M/S
Temporäre Reduktion	4	4	1	2	1GIT; 2HTR; 1A/M/S
Mittlere Zeit bis Reduktion oder Pause (Monate)	5,11 ± 4,23 (1,03-13,43)	5,21 ± 4,51 (1,03-13,43)	4,33	(4,13 – 11,33)	-
Mittlere Dauer der Reduktion oder Pause (Monate)	2,41 ± 2,53 (0,37- 7,53)	2,42 ± 2,56 (0,37-7,77)	0,33	(0,5-0,7)	-

GIT-NW, Gastrointestinale Nebenwirkungen; HTR, Hautreaktionen; A/M/S; Abgeschlagenheit/Müdigkeit/Schwindel

Nach 4,1 bzw. 11,3 Monaten Behandlungsdauer wurde in zwei Fällen die Therapie mit Pirfenidon zunächst unterbrochen und nach 15 bzw. 21 Tagen erfolgreich wieder angesetzt. Eine Therapieunterbrechung war auf eine Hautirritation in Form eines Hautausschlages (Dekolleté mit Ausstrahlung in beide Oberarme), der innerhalb von zwei Wochen mit einer Kortikosteroidsalbe zur Remission gebracht werden konnte, zurückzuführen. Gastrointestinale Nebenwirkungen (Inappetenz, Dyspepsie, Magenbeschwerden) bedingten eine weitere Therapiepause ohne Interventionspflichtigkeit. Bei beiden Behandlungsunterbrechungen folgte eine temporäre Anpassung der Dosis von 45 bzw. 233 Tagen auf 1602 mg täglich. Im Anschluss wurde die Therapie mit der Tageshöchstdosis von 2403mg fortgesetzt.

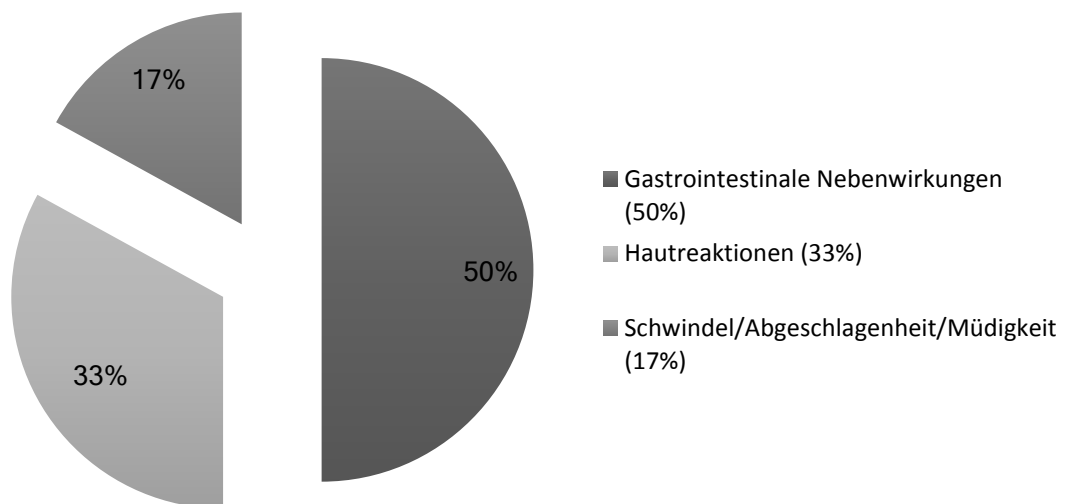
Therapieabbrüche

Ein endgültiges Absetzen der Therapie während des Beobachtungszeitraumes wurde bei 21 Patienten (54%) im Mittel nach $8,0 \pm 5,6$ Monate [Bereich 1,4-20,2] beobachtet (Tab.8). Bei fünf behandelten Patienten (13%) stellte ein Todesereignis das Ende der Behandlung dar. Bei zehn Patienten (31%) führten Nebenwirkungen zum vorzeitigen Abbruch der Therapie. Hierbei waren die Abbruchgründe am häufigsten gastrointestinaler Natur (n=6; 50%). Vier Hautreaktionen (33%), von denen eine als notfallmäßige Vorstellung beobachtet wurde (Abb.11) sowie Schwindel in Kombination mit Abgeschlagenheit und Müdigkeit (n=2; 17%) stellten weitere Gründe dar (Abb.9). Bei vier Patienten (10%) wurde die Behandlung nach Lungentransplantation vorzeitig beendet.

Tab.8 Gründe und Häufigkeiten von Therapiebeendigungen während des gesamten Beobachtungszeitraumes mit n = Anzahl der Patienten und der Zeitangabe in Monaten mit dem Bereich in Klammern.

	Gesamte Anzahl an Therapiebeendigungen	Therapieende wegen Nebenwirkungen	Therapieende wegen Todesereignis	Therapieende wegen Lungentransplantation
Patientenanzahl (n=39)	21 (54%)	12 (31%)	5 (13%)	4 (10%)
Männlich	15	5	5	4
Zeit bis Therapieende (in Monaten)	8,0 ± 5,6 (1,4-20,2)	6,6 ± 5,4 (1,4-15,6)	12,5 ± 5,8 (6,8-20,2)	6,6 ± 3,9 (1,9-11,5)

Abb.9 Häufigkeitsverteilung der Therapiebeendigungen wegen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (n=10).



Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Da Pirfenidon ein breites Spektrum an Nebenwirkungen induzieren kann, sollte die Verträglichkeit und Sicherheit von Pirfenidon im Münchner Patientenkollektiv näher analysiert werden [73], sollten die Verträglichkeit und Sicherheit von Pirfenidon im Münchner Patientenkollektiv näher analysiert werden.

Bei 64% der Patienten (n=25) traten Nebenwirkungen auf (Tab.9). Bei 17 Patienten (44%) traten mehr als drei Nebenwirkungen, bei neun Patienten (23%) mehr als fünf unerwünschte Arzneimittelwirkungen während der Einnahme von Pirfenidon auf.

Tab.9 Häufigkeitsverteilungen der Nebenwirkungen des Münchner IPF-Patientenkollektives, der Phase-III-Studie CAPACITY [73], ASCEND-Studie [72] sowie der IPF-Patientenpopulation der Universitätskliniken Essen und Heidelberg [103, 104]. Angegeben sind Absolutzahlen mit Prozentangaben in Klammer oder Mittelwerte \pm Standardabweichung mit dem Bereich in Klammern.

	Münchner Patienten n=39	ASCEND n=278	CAPACITY [~] n=345	Uniklinik Essen n=45	Uniklinik Heidelberg n=63
Nebenwirkungen	25 (64%)	n.v.	340 (98%)	26 (58%)	52 (85%)
Gastrointestinale Nebenwirkungen	15 (39%)	n.v.	n.v.	17 (38%)	36 (59%)
• Übelkeit	12 (31%)	100 (36,0%)	125 (36%)	15 (33%)	n.v.
• Durchfall	2 (5%)	62 (22,3%)	99 (29%)	6 (13%)	n.v.
• Inappetenz	9 (23%)	44 (15,8%)	30 (9%)	12 (27%)	n.v.
• Sodbrennen	3 (7%)	33 (11,9%)	36 (10%)	4 (9%)	n.v.
• Obstipation	1 (3%)	32 (11,5%)	n.v.	n.v.	n.v.
• Erbrechen	2 (5%)	36 (12,9%)	47 (14%)	n.v.	n.v.
• Magenbeschwerden	5 (13%)	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
• Bauchschmerzen	5 (13%)	n.v.	26 (8%)	n.v.	n.v.
• Geschmack/Geruchsveränderung	2 (5%)	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
• ALT/AST-Erhöhung > 3x ULN	0 (0%)	n.v.	2 (1%)	2 (4%)	12 (20%)
• Dyspepsie*	5 (13%)	49 (17,6%)	66 (19%)	n.v.	n.v.
Hautirritationen	10 (26%)	78 (28%)	153 (44%)	10 (22%)	17 (28%)
• Hautausschlag	3 (8%)	n.v.	111 (32%)	3 (7%)	10 (16%)
• Phototoxizität	5 (13%)	n.v.	42 (12%)	7 (15%)	9 (15%)
• Juckreiz	4 (10%)	n.v.	22 (6%)	n.v.	n.v.
Müdigkeit	8 (21%)	n.v.	34 (10%)	8 (18%)	33 (54%)
Abgeschlagenheit	8 (21%)	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Hitzewallungen	1 (3%)	n.v.	18 (5%)	n.v.	n.v.
Kopfschmerzen	4 (10%)	72 (25,9%)	n.v.	2 (4%)	n.v.
Gelenkschmerzen	2 (5%)	n.v.	36 (10%)	2 (4%)	n.v.
Muskelschmerzen	1 (3%)	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Hustenanfälle	2 (5%)	70 (25,2%)	n.v.	2 (4%)	n.v.
Schwindel	4 (10%)	49 (17,6%)	63 (18%)	2 (4%)	n.v.
Gewichtsabnahme >10%**	6 (19%)***	35 (12,6%)^z	28 (8%)^z	9 (20%)^z	18 (30%)^z
Nebenwirkungen pro Patient	4\pm2 (1-11)	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Patienten mit \geq3 Nebenwirkungen	17	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Patienten mit \geq5 Nebenwirkungen	9	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.

AST, Aspartat-Aminotransferase (GOT); ALT, Alanin-Aminotransferase (GPT); ULN, Upper limit of normal; n.v., nicht verfügbar; *Dyspepsie: wenn drei oder mehrere der folgenden Symptome erfüllt wurden: unangenehmes Völlegefühl, rasches Sättigungsgefühl, Aufstoßen, Brennen/Schmerzen im Oberbauch, Übelkeit und/ oder Erbrechen; ** Gewichtsabnahme \geq 10% innerhalb 6 Monaten *** bezogen auf alle Patienten mit \geq 6 Monaten Nachbeobachtungs- und/oder Einnahmezeit (n=31) ^zGewichtsabnahme ohne Bezug auf %; [~]gepoolte Analyse der Patienten mit 2403mg/d der Studien 004/006

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Am häufigsten waren Nebenwirkungen gastrointestinaler Natur (39%) zu beobachten. Hierbei wurden am meisten von den Patienten Übelkeit (31%), Inappetenz (23%) und Dyspepsie (13%) angegeben.

Bei der Frage, inwieweit die Höhe des Startgewichts Einfluss auf die persönliche Gewichtsentwicklung unter Therapie ausübte, wurde für jeden Patienten der Body-Mass-Index für die Analyse berechnet.

Der mittlere Body-Mass-Index des analysierten Patientenkollektives (n=31) lag bei $27,5 \pm 3,5$ kg/m² [Bereich 20,1-35,8]. Das Körpergewicht betrug im Mittel $80,7 \pm 15,2$ kg [Bereich 52,0-119,0].

In einem mittleren Behandlungszeitraum von $13,4 \pm 6,1$ Monaten [Bereich 6,0-26,8] betrugen die absolute Gewichtsveränderung im Mittel $-3,4 \pm 4,2$ kg [Bereich -11,0 – 6,0] sowie die mittlere Veränderung des BMI in Prozent $-4,8 \pm 6,2$ % [Bereich -17,4-7,1] (Tab.10).

Tab.10 Übersicht der Gewichtsveränderungen im Patientenkollektiv (n=31) mit einer Nachbeobachtungszeit von mehr als sechs Monaten. Angegeben sind Absolutzahlen oder Mittelwerte \pm Standardabweichung mit dem Bereich in Klammern.

	alle Patienten n = 31	Patienten mit Gewichtsabnahme \geq 10% n=6	Restliche Patientenkollektiv n=25	Patienten mit Gewichtsabnahme von >0% bis 10% n=17
Body-Mass-Index (kg/m ²)*	27,5 \pm 3,5 (20,1-35,8)	24,8 \pm 3,4 (20,1-30,5)	28,1 \pm 3,3 (22,8-35,8)	27,8 \pm 3,5 (22,8-35,8)
Körpergewicht (kg)*	80,7 \pm 15,2 (52,0-119,0)	65,8 \pm 12,7 (52,0-86,0)	84,3 \pm 13,6 (58,0-61,0)	82,4 \pm 12,8 (61,0-102,0)
Behandlungs- zeitraum (Monate)	13,4 \pm 6,1 (6,0-26,8)	12,1 \pm 7,3 (6,2-25,1)	13,7 \pm 5,9 (4,0-26,8)	15,3 \pm 5,7 (6,6-26,8)
Absolute Gewichts- veränderung (kg)	-3,4 \pm 4,2 (-11,0 -6,0)	-9,4 \pm 1,0 (-11,0 –8,0)	-2,0 \pm 3,2 (-7,0 -6,0)	-3,7 \pm 2,0 (-7,0 -1,0)
Veränderung des BMI in %	-4,8 \pm 6,2 (-17,4-7,1)	-14,7 \pm 2,9 (-17,4- -10,8)	-2,4 \pm 3,9 (-9,6-7,1)	-4,5 \pm 2,5 (-9,6 - -1,4)

*Angaben bezogen auf Therapiestartpunkt mit Pirfenidon

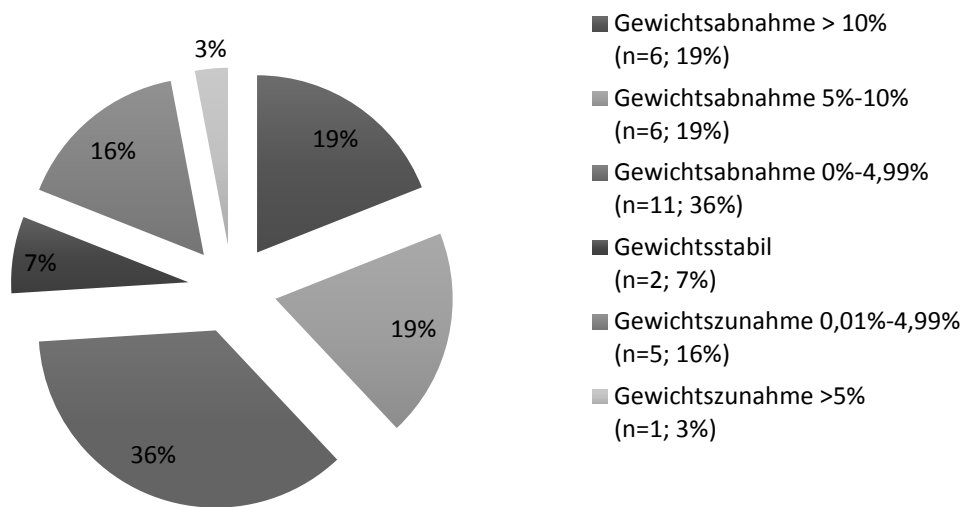
Während des Beobachtungszeitraumes trat bei insgesamt 23 Patienten (59%) eine Gewichtsreduktion auf. Eine Gewichtsabnahme von $\geq 10\%$ konnte bei 19% der Patienten (n=6) beobachtet werden und korrelierte signifikant mit Schwindel [$r=0,329$; $p=0,029$]. Die absolute bzw. die prozentuale Gewichtsveränderung betrugen bei dieser Patientengruppe im Mittel $-9,4 \pm 1,0$ kg [Bereich -11,0 - -8,0] bzw. $-14,7 \pm 2,9$ % [Bereich -17,4 - -10,8]. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter [$p=0,430$] und Behandlungszeitraum [$p=0,395$] zwischen der Patientengruppe (n=6), die mehr als 10% des Körpergewichtes verlor und dem übrigen Patientenkollektiv (n=25).

Eine Darstellung der Gewichtsveränderungen innerhalb des Patientenkollektives ist in Tab.10 und in Abb.10 zu finden. Bei zwei Patienten (6%) verhielt sich das Körpergewicht während des Behandlungszeitraumes stabil. Eine Gewichtszunahme (absolut $2,2 \pm 2,0$ kg [Bereich 1,0-6,0]; Prozent vom Körpergewicht $2,6 \pm 2,5$ % [Bereich 0,8-7,1]) wurde bei 6 Patienten (19%) beobachtet.

IPF-Patienten mit einem Body-Mass-Index > 25 hatten einen geringeren Gewichtsverlust während des Behandlungszeitraumes als Patienten mit einem Body-Mass-Index < 25 . So wiesen die Patienten mit einer Gewichtsabnahme ($\geq 10\%$) einen signifikant niedrigeren Body-Mass-Index zum Therapiebeginn auf als die restlichen Patienten mit Gewichtsveränderungen [24,8 vs. 28,1; $p=0,046$].

Abb.10 Häufigkeitsverteilung der Gewichtsveränderungen in Prozent vom Körpergewicht angegeben.

Gewichtsveränderungen (n=31)



Hautreaktionen und andere unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Hautreaktionen traten bei 26% der Patienten (n=10) auf, wobei diese überwiegend phototoxischer Genese (13%) waren. Im Mittel entwickelten sich die unerwünschten Hauterscheinungen nach 80 ± 58 Tagen Therapiedauer [Bereich 21-222 Tage].

Bei sieben Patienten stellten die Hautirritationen ein einmaliges Ereignis dar. Mehrmaliges Auftreten von Hautreaktionen (n=2 Phototoxizität; n=1 Juckreiz) konnte bei drei Patienten beobachtet werden.

Sechs Hautreaktionen erwiesen sich als behandlungsbedürftig und wurden topisch (n=3) mittels Kortikosteroidsalbe, systemisch durch Erhöhung der jeweiligen Kortikosteroiddosis (n=1) oder durch topische Behandlung kombiniert mit systemischer Therapie (n=2) im Mittel nach 18 ± 8 Tagen [Bereich 7-32 Tage] zur Remission gebracht. Drei Hautreizungen verschwanden in einem Zeitraum von 8 bis 17 Tagen spontan.

Als schwerwiegende Nebenwirkung mit notfallmäßiger Vorstellung konnte ein feinfleckiges papulöses Exanthem am Oberkörper (Arme+Dekolleté), Kopf sowie den Beinen unter Aussparung der Intertrigines beobachtet werden, welches innerhalb von 45 Tagen nach Therapiebeginn zum endgültigen Absetzen von Pirfenidon führte (Abb.11).

Abb.11 Schwerwiegende Hautreaktion eines Patienten, die zum Abbruch der antifibrotischen Behandlung führte.



Vorbestehende dermatologische Begleiterkrankungen (n=6; 15%; Abb.8) waren nicht mit einem erhöhten Medikamentenrisiko für Hautreaktionen unter Therapie assoziiert ($r=-0,153$; $p=0,353$).

Müdigkeit (21%), Abgeschlagenheit (21%) und Schwindel (10%) stellten weitere häufige Nebenwirkungen während der Behandlung mit Pirfenidon dar.

Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit bei Patienten mit Pirfenidon als Monotherapie und zusätzlicher Begleitmedikation

Die Charakteristika innerhalb der unterschiedlichen Subgruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters und der Geschlechtsverteilung. 75% der Patienten mit einer Pirfenidon Monotherapie (n=3) und 88% (n=24) bzw. 56% (n=5) der Patienten, die zusätzlich mit Kortikosteroiden und/oder NAC behandelt wurden, berichteten von unerwünschten Nebenwirkungen. Ein Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen wurde in der Gruppe mit der Monotherapie in 25% der Fälle und in den Gruppen mit Komedikationen in 13% (n=1) bzw. 37% (n=10) der Fälle beobachtet. Innerhalb der Patienten mit Pirfenidon Monotherapie verstarb eine Person auf Grund eines respiratorischen Versagens. Bei Patienten, die mit einer Tripple-Therapie behandelt wurden, war in 30% der Fälle ein Todesereignis zu beobachten (Tab.11).

Tab.11 Nebenwirkungen, Therapieabbrüche und Todesfälle bei IPF-Patienten mit und ohne zusätzlicher Komedikation.

	Mono-Therapie (n=4)	Pirfendion + NAC (n=8)	Pirfendion+NAC+ Kortikosteroid (n=27)
Geschlecht (Mann/Frau)	3(75%) / 1 (25%)	3(38%) / 5 (62%)	21(78%) / 6 (22%)
Alter (Jahre)	62 ± 7	62 ± 9	62 ± 9
Nebenwirkungen	3 (75%)	7 (88%)	15 (56%)
• Gastrointestinale NW	0 (0%)	5 (63%)	10 (37%)
• Hautreaktionen	2 (50%)	2 (25%)	6 (22%)
• Schwindel	1 (25%)	0 (0%)	3 (11%)
• Gewichtsabnahme >10% *	1 (25%)	2 (25%)	4 (15%)
• Kopfschmerzen	0 (0%)	1 (13%)	3 (11%)
• Müdigkeit	1 (25%)	2 (25%)	5 (19%)
Therapieabbrüche	2 (50%)	1 (13%)	18 (67%)
• wegen NW	1 (25%)	1 (13%)	10 (37%)
• wegen Tod	1 (25%)	0 (0%)	4 (15%)
• wegen LTx	0 (0%)	0 (0%)	4 (15%)
Tod	1 (25%)	0	8 (30%)
• Respiratorisch (IPF-assoziiert)	1		6
• Kardiovaskulär	0		1
• Andere Ursache***	0		1

* Gewichtsabnahme ≥ 10% innerhalb 6 Monaten; **nach Lungentransplantation, früh postoperativ

3.4 Einfluss von Pirfenidon auf die Lungenfunktion

Einbezogen in die Lungenfunktionsanalyse wurden alle Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit und/oder Einnahmezeit von ≥ 6 Monaten ($n=31$) (Tab.15). Die übrigen Patienten ($n=8$) wurden aus der statistischen Analyse ausgeschlossen. Fünf von acht Patienten brachen auf Grund von unerwünschten Nebenwirkungen eine Pirfenidontherapie vorzeitig ab. Innerhalb der ersten sechs Monate beendete ein Patient vorzeitig die Therapie wegen einer Lungentransplantation sowie zwei Patienten wegen fehlender Nachbeobachtungszeit. Es wurden keine Todesvorfälle beobachtet, die zu einer früheren Beendigung der Therapie mit Pirfenidon (<6 Monate) führten.

Anzahl und Verlaufszeit der Lungenfunktionsuntersuchungen

Der Beobachtungszeitraum mit dokumentierten Lungenfunktionsuntersuchungen betrug im gesamten Patientenkollektiv ($n=37$, da zwei Patienten auf Grund fehlender lungenfunktionsanalytischer Nachbeobachtungsdaten aus dieser Berechnung ausgeschlossen wurden) vor dem Beginn einer Behandlung mit Pirfenidon im Mittel $20,0 \pm 15,2$ Monate [Bereich 2,3-68,8] und nach Therapiestart $10,7 \pm 6,6$ [Bereich 0,8-25,3]. Die mittlere Anzahl von verfügbaren Lungenfunktionsuntersuchungen vor einer Pirfenidon-Therapie war $6,5 \pm 2,7$ /Patient [Bereich 2-13] und $4,4 \pm 2,2$ /Patient [Bereich 1-9] nach der Initiation einer Behandlung. Der Beobachtungszeitraum mit verfügbaren Lungenfunktionsmesswerten betrug in dem Patientenkollektiv mit einer Einnahmezeit von ≥ 6 Monaten ($n=31$) im Mittel vor dem Beginn einer Behandlung mit Pirfenidon $21,4 \pm 15,8$ Monate [Bereich 6,2-68,8] und nach dem Therapiestart $12,4 \pm 5,8$ Monate [Bereich 6,2-25,3]. In Tab. 12 sind die Baseline-Charakteristika unserer IPF-Kohorte dargestellt.

Tab.12 Baseline-Charakteristika der IPF-Patientenpopulation.

	Münchener Patienten n=39	CAPACITY [73] n=174 ¹ / n= 171 ²	Uniklinik Essen [103] n=45
Lungenfunktion			
• FVC, % Sollwert	$57,7 \pm 14,3$ (26,0-89,0)	$74,5 \pm 14,5$ / $74,9 \pm 13,2$	$61,0 \pm 15,0$
• TLC, % Sollwert	$59,15 \pm 12,55$ (32,0-83,0)	n.v. / n.v.	$68,0 \pm 19,0$
• FEV1, % Sollwert	$62,3 \pm 14,5$ (35,6-94,4)	n.v. / n.v.	$72,0 \pm 22,0$
• DL _{co} , % Sollwert	$31,5 \pm 11,5$ (10,0-58,0)	$46,4 \pm 9,5$ / $47,8 \pm 9,8$	$48,0 \pm 14,0$
• Tiffeneau-Index	$87,4 \pm 6,5$ (70,0-98,0)	n.v. / n.v.	n.v.
Blutgasanalyse			
• PaO ₂ , mmHg	$57,3 \pm 9,6$ (41,0-79,0)	n.v. / n.v.	$68,0 \pm 12,0$
Lactatdehydrogenase (U/l)	272 ± 51 (189-369)	n.v. / n.v.	$279,0 \pm 56,0$
Kreatinin(mg/dl)	$0,99 \pm 0,14$ (0,70-1,30)	n.v. / n.v.	n.v.
Glomeruläre Filtrationsrate* (ml/min)	$84,5 \pm 24,9$ (35,0-148,8)	n.v. / n.v.	n.v.
Langzeit-Sauerstoff- therapie	27 (69%)	29 (17%) / 49 (28%)	16 (35%)

*GFR mittels Cockcroft-Gault-Formel ermittelt; n.v., nicht verfügbar; ¹ bezogen auf Study 004; ²bezogen auf Study 006

Vor der ersten Einnahme von Pirfenidon betrugen im lungenfunktionsanalytisch untersuchten Patientenkollektiv (n=31) im Mittel die FVC $58,9 \pm 14,6\%$ (vom Sollwert), die DL_{co} $33,5 \pm 10,8\%$ (vom Sollwert) und der arterielle Sauerstoffpartialdruck $58,1 \pm 10,2$ mmHg (Tab.15).

Unter antifibrotischer Therapie waren 21 Patienten (68%) stabil. Bei 10 Patienten (32%) kam es zur Progression nach den gewählten Kriterien. Bei diesen Subpopulationen konnten zu Therapiebeginn keine signifikant unterschiedlichen Ausgangswerte der Lungenfunktion [FVK 55,8% vs 65,3% vom Sollwert, p=0,091; DL_{co} 32,9% vs 34,6% vom Sollwert, p=0,688; arterieller Sauerstoffpartialdruck 57,3 mmHg vs 59,9 mmHg, p=0,512] beobachtet werden (Tab.13).

Tab.13 Charakteristika des gesamten Patientenkollektives und der beiden Subgruppen mit einer Nachbeobachtungszeit ≥ 6 Monaten zu Beginn einer Therapie mit Pirfenidon.

	total (n=31)	Responder (n=21)	Non-responder (n=10)	P
Geschlecht (Mann)	22 (71%)	16 (76%) / 5 (24%)	6 (60%) / 4 (40%)	0,361
Alter (Jahre)	61 ± 9 (38-79)	60 ± 10 (38-79)	63 ± 6 (53-73)	0,416
Behandlungsdauer (Monate)	$13,4 \pm 6,1$ (6,0-26,8)	$13,6 \pm 6,6$ (6,0-26,8)	$13,1 \pm 5,3$ (6,0-20,17)	0,829
BMI (kg/m ²)	$27,5 \pm 3,5$ (20,1-35,8)	$27,5 \pm 3,6$ (20,1-35,8)	$27,6 \pm 3,7$ (23,7-34,0)	0,939
Tod	6 (19%)	3 (14%)	3 (30%)	0,308
Lactatdehydrogenase (U/l)	269 ± 50 (189-369)	270 ± 45 (190-369)	267 ± 63 (189-358)	0,895
Langzeit-Sauerstoff- therapie	20 (65%)	12 (57%)	8 (80%)	0,361
Lungenfunktion				
• FVC, % Sollwert	$58,6 \pm 14,6$ (34,0-89,0)	$55,8 \pm 13,4$ (34,0-79,0)	$65,3 \pm 15,7$ (43,0-89,0)	0,091
• TLC, % Sollwert	$59,1 \pm 13,5$ (32,0-83,0)	$56,1 \pm 13,9$ (32,0-80,0)	$65,4 \pm 10,7$ (50,0-83,0)	0,073
• FEV1, % Sollwert	$63,4 \pm 15,2$ (37,4-94,4)	$60,7 \pm 14,2$ (37,4-94,4)	$68,9 \pm 16,3$ (40,3-85,0)	0,162
• DL _{co} , % Sollwert	$33,5 \pm 10,7$ (16,0-58,0)	$32,9 \pm 11,0$ (18,0-58,0)	$34,6 \pm 10,6$ (16,0-47,0)	0,688
• Tiffeneau-Index	$86,8 \pm 6,5$ (67,0-96,0)	$87,4 \pm 6,7$ (67,0-96,0)	$85,7 \pm 6,0$ (75,0-93,0)	0,507
Blutgasanalyse				
• PaO ₂ , mmHg	$58,1 \pm 10,2$ (41,0-79,0)	$57,3 \pm 10,7$ (41,0-79,0)	$59,9 \pm 9,1$ (43,0-74,0)	0,512

*p<0,05; Progression bzw. Non-Responder: Abnahme der FVC > 5% vom Sollwert und/oder der DLco > 10% vom Sollwert mit oder ohne radiologischen Progress und Zunahme der Symptome in 3-6 Monaten Verlaufskontrollzeitraum; stabiler Verlauf bzw. Responder: Abnahme der Vitalkapazität < 5% vom Sollwert und der DLco < 10% vom Sollwert, ohne Zunahme der radiologischen Befunde oder Symptome

Lungenfunktionsanalytischer Vergleich der beiden Subpopulationen (Responder (n=21) vs. Non-Responder (n=10)) 6 Monate vor und 6 Monate nach der Einleitung einer Therapie mit Pirfenidon

Betrachtet wurden bei der Analyse die Ausgangswerte der jeweiligen Evaluationszeitpunkte sowie die intra- und interindividuellen Verläufe der beiden Subpopulationen (Responder (n=21) vs. Non-Responder (n=10)) innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von sechs Monaten vor und nach Einleitung einer Therapie mit Pirfenidon.

Tabelle 14 visualisiert die Lungenfunktionswerte als Sollwerte in Prozent sowie die interindividuellen Vergleiche sechs Monate vor und sechs Monate nach der Einleitung einer Pirfenidonthherapie.

Sowohl sechs Monate vor Therapie als auch sechs Monate nach Therapiebeginn zeigten die respiratorischen Absolutwerte der Patienten, die unter Pirfenidon einen stabilen Verlauf aufwiesen, keine signifikanten Unterschiede zu den Non-Respondern (Tab. 14).

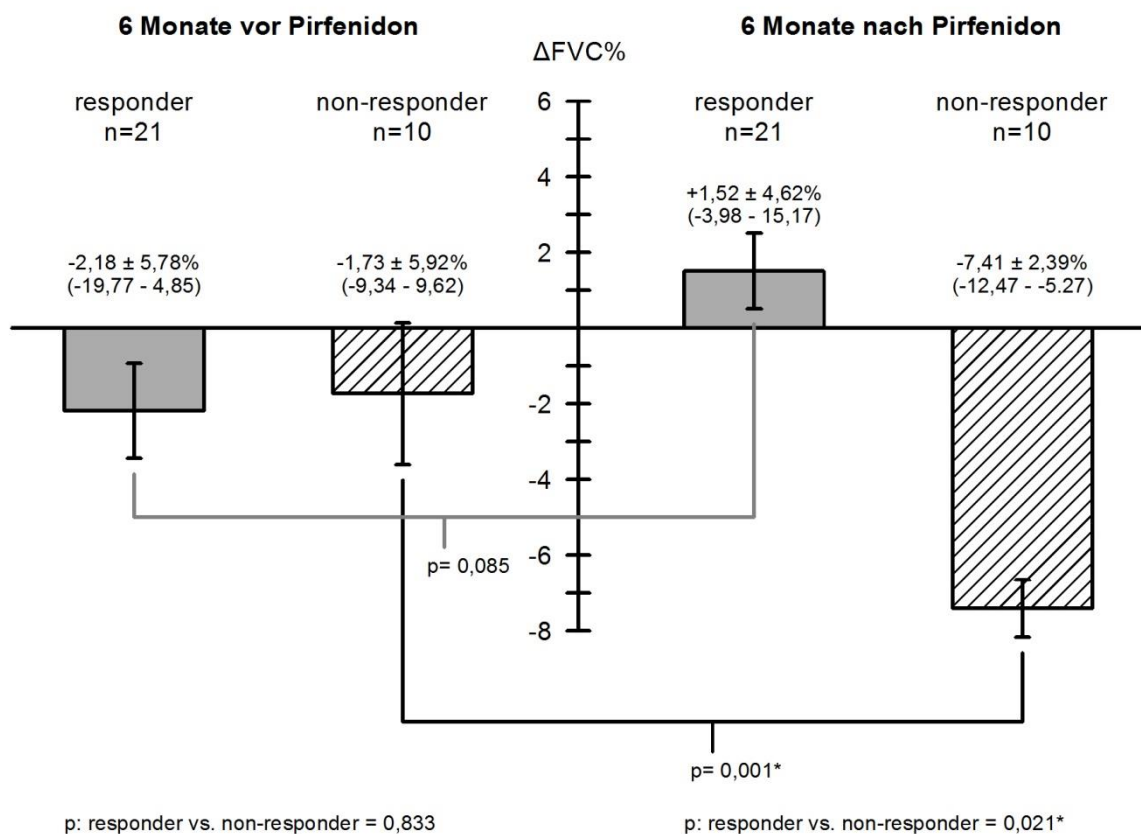
Tab.14 Lungenfunktionscharakteristik der Responder (n=21) vs. Non-Responder (n=10) 6 Monate vor der Einleitung einer Pirfenidonthherapie und 6 Monate nach Pirfenidonthherapie.

	6 Monate vor Pirfenidon			6 Monate nach Pirfenidon		
	Responder	Non-Responder	p	Reponder	Non-Responder	p
FVC, % Sollwert	57,6 ± 15,7 (34,0-94,0)	66,8 ± 16,8 (40,0-95,0)	0,146	57,9 ± 15,2 (33,0-89,0)	58,7 ± 17,9 (31,0-85,0)	0,889
TLC, % Sollwert	58,3 ± 13,0 (37,0-83,0)	66,1 ± 12,2 (50,0-87,0)	0,121	56,9 ± 13,0 (35,0-82,0)	59,9 ± 11,0 (41,0-77,0)	0,536
FEV1, % Sollwert	62,7 ± 15,7 (36,6-98,2)	62,4 ± 16,1 (33,9-80,5)	0,131	61,6 ± 15,5 (36,9-98,1)	62,4 ± 16,1 (33,9-80,5)	0,901
DL_{co}, % Sollwert	34,0 ± 12,1 (17,0-66,0)	37,8 ± 9,8 (18,0-53,0)	0,394	30,7 ± 12,4 (11,0-60,0)	29,8 ± 9,6 (14,0-41,0)	0,848
Tiffeneau-Index	92,2 ± 12,7 (67,0-126,0)	85,3 ± 5,8 (79,0-95,0)	0,113	85,9 ± 7,7 (73,0-100,0)	87,3 ± 6,7 (76,0-96,0)	0,626
Blutgasanalyse • PaO ₂ , mmHg	59,1 ± 10,7 (39,0-77,0)	62,3 ± 8,6 (45,0-72,0)	0,421	56,4 ± 12,7 (37,0-78,0)	57,9 ± 9,9 (40,0-69,0)	0,816
Langzeit-Sauerstofftherapie	9 (43%)	6 (60%)	0,380	11 (52%)	8 (80%)	0,147

Sechs Monate vor Therapie betrug der Abfall der FVC (% vom Sollwert) in der Gesamtgruppe im Mittel $-2,04 \pm 5,73\%$ sowie sechs Monate nach Behandlungsbeginn $-1,36 \pm 5,83\%$ [$p=0,695$].

Der totale Verlust der FVC (% vom Sollwert) vor Beginn einer Therapie mit Pirfenidon betrug im Mittel $-2,18 \pm 5,78\%$ bei den Respondern und $-1,73 \pm 5,92\%$ bei den Non-Respondern ($p=0,833$, Abb.11). Während der Behandlung konnte ein Trend zum signifikanten Effekt von Pirfenidon auf den Lungenfunktionsverlust der Responder im Vergleich zu dem 6-monatigen Vorverlauf der FVC beobachtet werden [FVC $-2,18 \pm 5,78\%$ vs. $+1,52 \pm 4,62\%$ vom Sollwert, $p=0,085$]. Im Gegensatz dazu verschlechterte sich die Lungenfunktion der Non-Responder weiter und wies einen signifikant höheren Verlust der FVC (% vom Sollwert) im Mittel von $-7,41 \pm 2,39\%$ im Vergleich zu ihrem initialen Verlust [FVC $-1,73 \pm 5,92\%$ vom Sollwert; $p=0,021$] auf. Nach einer Beobachtungszeit von sechs Monaten unter Pirfenidon unterschieden sich beide Subpopulationen bezüglich der Höhe des FVC-Verlustes (% vom Sollwert) im Mittel signifikant [$p=0,001$] (Abb.12).

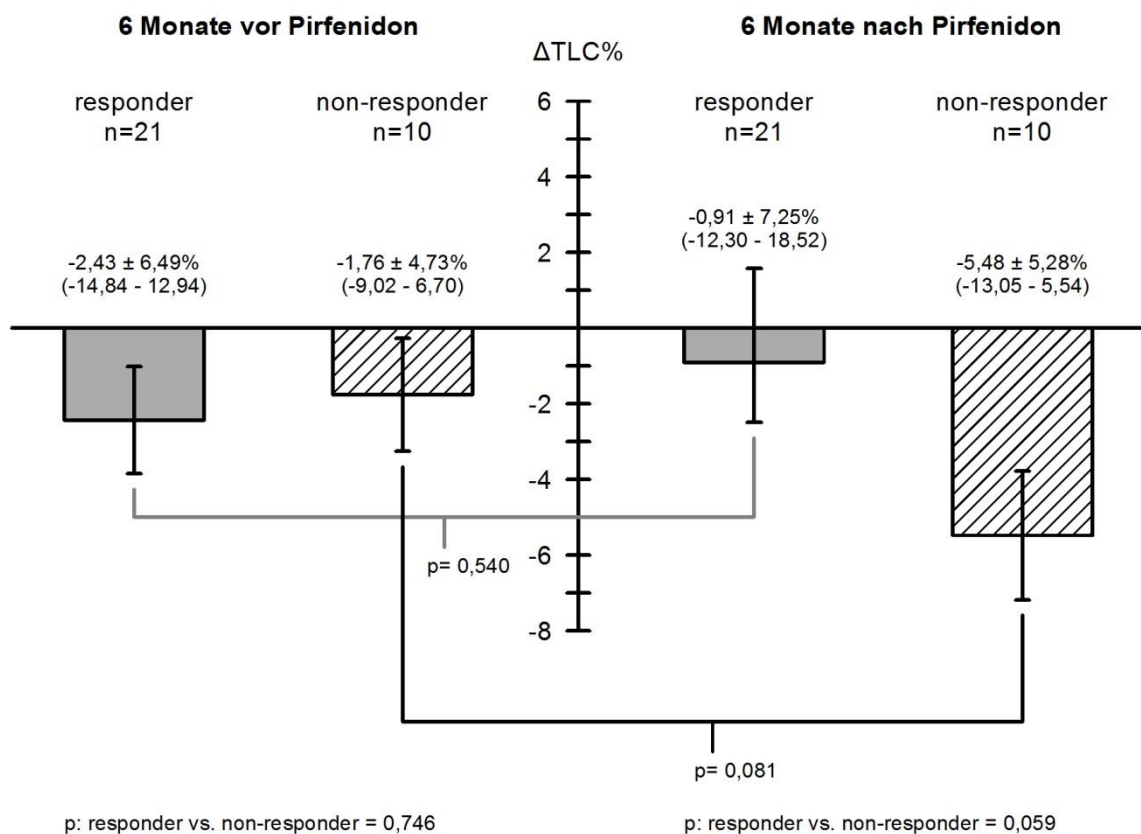
Abb.12 Veränderung der FVC % vom Sollwert 6 Monate vor und 6 Monate nach Pirfenidonthherapie.



Sechs Monate vor Therapie war der Abfall der TLC (% vom Sollwert) in der Gesamtgruppe im Mittel $-2,22 \pm 5,91\%$ sowie sechs Monate nach Behandlungsbeginn $-2,38 \pm 6,94\%$ [$p=0,926$].

Innerhalb der Beobachtungszeit von sechs Monaten vor und sechs Monaten nach Einleitung einer Pirfenidontherapie wies der mittlere TLC-Verlust vor Beginn einer Behandlung keinen signifikanten Unterschied zwischen Respondern [TLC $-2,43 \pm 6,49\%$ vom Sollwert] und Non-Respondern [TLC $-1,76 \pm 4,73\%$ vom Sollwert; $p=0,746$] auf, dennoch ließ sich aber unter Therapie bei den Respondern ein Trend zum geringeren Verlust im Vergleich zu den Non-Respondern [Responder $-0,91 \pm 7,25\%$ vs. Non-Responder $-5,48 \pm 5,28\%$ vom Sollwert; $p=0,059$] feststellen (Abb.13). Im intraindividuellen Vergleich des TLC-Verlustes im Mittel (% vom Sollwert) der Non-Responder sechs Monate vor der Einnahme von Pirfenidon zu sechs Monaten nach Behandlungsbeginn zeigte der Verlust im Verlauf der Therapie ein Trend zur weiteren signifikanten Verschlechterung [TLC $-1,76 \pm 4,73\%$ vs. $-5,48 \pm 5,28\%$ vom Sollwert, $p=0,081$].

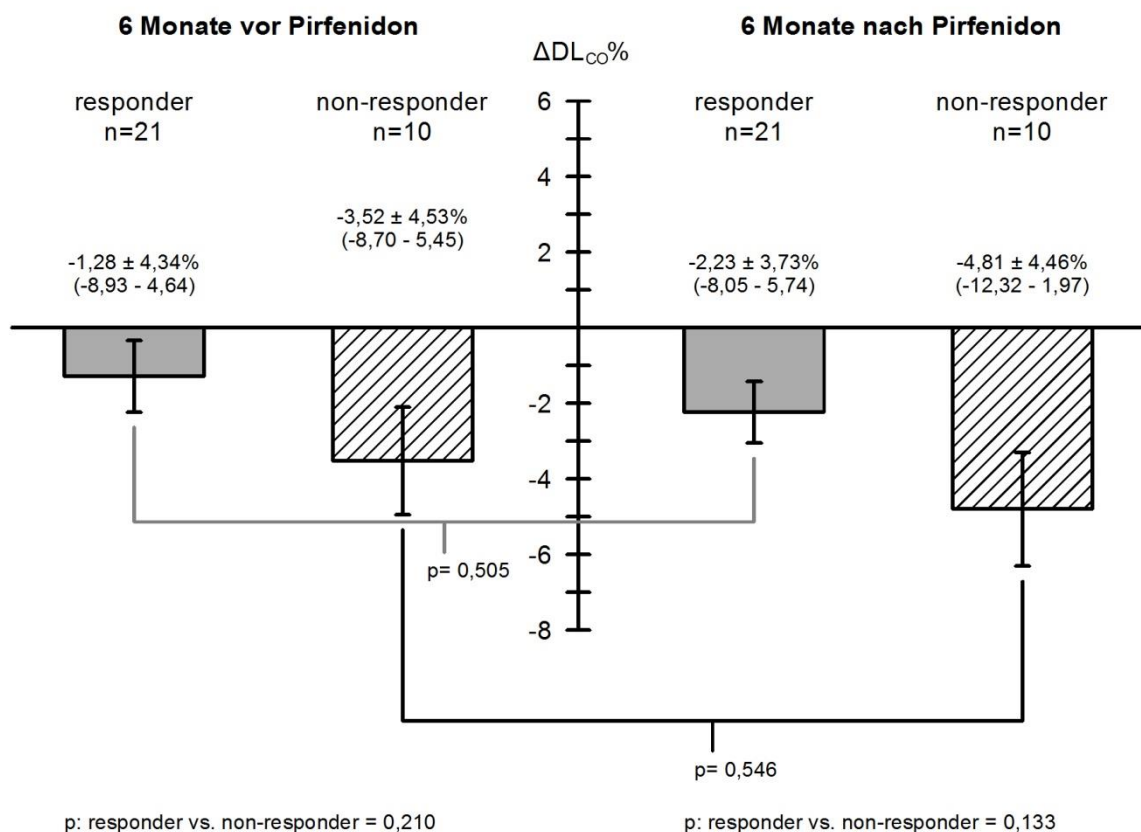
Abb. 13 Veränderung der TLC% vom Sollwert 6 Monate vor und 6 Monate nach Pirfenidontherapie.



Sechs Monate vor Therapie betrug der Abfall der DL_{co} (% vom Sollwert) in der Gesamtgruppe im Mittel $-2,01 \pm 4,46$ % sowie sechs Monate nach Behandlungsbeginn $-3,06 \pm 4,09$ % [$p=0,359$].

Der totale Verlust der DL_{co} (% vom Sollwert) vor Beginn einer Therapie mit Pirfenidon ergab im Mittel $-1,28 \pm 4,34$ % bei den Respondern und $-3,52 \pm 4,53$ % bei den Non-Respondern ($p=0,210$, Abb.14). Während der Behandlung konnte kein signifikanter Effekt von Pirfenidon auf den Lungenfunktionsverlust der Responder im Vergleich zu dem 6-monatigen Vorverlauf beobachtet werden [DL_{co} $-1,28 \pm 4,34$ % vs. $-2,23 \pm 3,73$ % vom Sollwert, $p=0,505$]. Nach einer Beobachtungszeit von sechs Monaten unter Pirfenidon unterschieden sich beide Subpopulationen bezüglich Ihres DL_{co}-Verlustes (% vom Sollwert) im Mittel nicht signifikant [$p=0,133$].

Abb. 14 Veränderung der DL_{co} % vom Sollwert 6 Monate vor und 6 Monate nach Pirfenidontherapie.



Lungenfunktionsanalytischer Vergleich der beiden Subpopulationen (Responder (n=21) vs. Non-Responder (n=10) über gesamten Beobachtungszeitraum mit verfügbaren Lungenfunktionen

Betrachtet wurden bei der Analyse die Ausgangswerte sowie die intra- und interindividuellen Verläufe der beiden Subpopulationen (Responder (n=21) vs. Non-Responder (n=10)) innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes mit verfügbaren Lungenfunktionen vor und nach Einleitung einer Therapie mit Pirfenidon.

Tabelle 15 visualisiert die Lungenfunktionswerte als Sollwerte in Prozent sowie die interindividuellen Vergleiche vor und nach der Einleitung einer Pirfenidonthherapie.

Tab.15 Lungenfunktionscharakteristik der Responder (n=21) vs. Non-Responder (n=10) vor der Einleitung einer Pirfenidonthherapie ($23,9 \pm 7,9$ Monate vs. $16,2 \pm 11,6$ Monate) und nach Pirfenidonthherapie ($12,6 \pm 6,4$ Monate vs. $11,8 \pm 4,3$ Monate).

	vor Pirfenidon			nach Pirfenidon		
	Responder	Non-Responder	p	Reponder	Non-Responder	p
FVC, % Sollwert	$64,3 \pm 19,3$ (39,0-110,0)	$69,7 \pm 16,2$ (51,0-102,0)	0,448	$54,1 \pm 14,6$ (33,0-87,0)	$57,2 \pm 17,1$ (35,0-85,0)	0,603
TLC, % Sollwert	$64,1 \pm 14,9$ (40,0-100,0)	$70,3 \pm 12,2$ (56,0-92,0)	0,259	$56,1 \pm 11,9$ (35,0-79,0)	$60,0 \pm 14,0$ (37,0-81,0)	0,425
FEV1, % Sollwert	$69,0 \pm 19,9$ (43,0-116,6)	$77,2 \pm 15,3$ (56,3-99,2)	0,260	$57,9 \pm 14,3$ (37,7-99,1)	$59,6 \pm 16,5$ (34,4-81,2)	0,776
DL_{co}, % Sollwert	$40,9 \pm 15,8$ (21,0-71,0)	$38,4 \pm 7,2$ (22,0-48,0)	0,554	$27,6 \pm 12,4$ (11,0-60,0)	$26,2 \pm 9,0$ (13,0-41,0)	0,749
Tiffeneau-Index	$93,4 \pm 12,2$ (77,0-117,0)	$86,8 \pm 6,5$ (80,0-99,0)	0,118	$86,7 \pm 8,9$ (73,0-101,0)	$86,7 \pm 8,4$ (71,0-98,0)	0,997
Blutgasanalyse • PaO ₂ , mmHg	$60,6 \pm 9,7$ (45,0-77,0)	$61,7 \pm 7,5$ (48,0-70,0)	0,459	$54,6 \pm 12,3$ (36,0-78,0)	$51,8 \pm 10,7$ (34,0-64,0)	0,548
Langzeit-Sauerstofftherapie	9 (42%)	6 (60%)	0,380	12 (57%)	8 (80%)	0,221

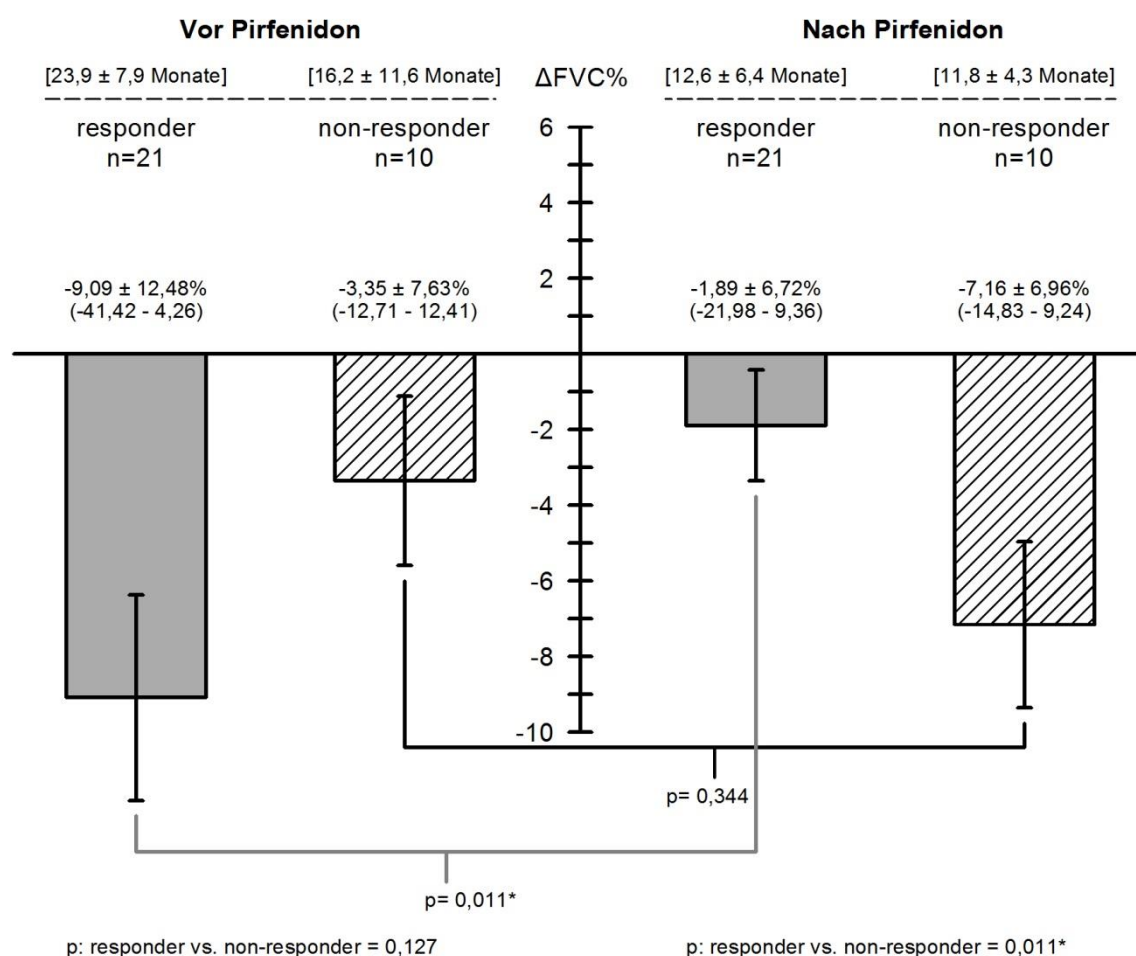
Während des Beobachtungszeitraumes vor und nach Einleitung einer Pirfendiontherapie zeigten die respiratorischen Absolutwerte der IPF-Patienten, die unter Pirfenidon einen stabilen Verlauf aufwiesen, keine signifikanten Unterschiede zu den Non-Respondern [FVC 54,1% vs 57,2% vom Sollwert, p=0,603; DLco 27,6% vs 26,2% vom Sollwert, p=0,749] (Tab. 15).

Die Beobachtungszeit vor der Einnahme von Pirfenidon betrug im Mittel bei den Respondern $23,9 \pm 7,9$ und $16,2 \pm 11,6$ Monate für die Non-Responder (p=0,120), während die Nachbeobachtungszeit eine totale Zeitspanne im Mittel von $12,6 \pm 6,4$ Monate für die Responder und $11,8 \pm 4,3$ Monate für die Non-Responder erreichte (p=0,899).

Im Zeitraum vor der Einleitung einer Pirfenidontherapie war der Abfall der FVC (% vom Sollwert) in der Gesamtgruppe im Mittel $-7,24 \pm 11,35\%$ sowie am Ende der Beobachtungsdauer $-3,59 \pm 7,14\%$ [$p=0,254$].

Im Vergleich zum mittleren Verlust der FVC (% vom Sollwert) vor Beginn einer Therapie mit Pirfenidon konnte bei den Respondern unter Behandlung ein signifikanter Therapieeffekt im Sinne eines verminderten FVC-Verlustes (% vom Sollwert) nach einem Behandlungsstart verzeichnet werden [FVC $-9,09 \pm 12,48\%$ vs. $-1,89 \pm 6,72\%$ vom Sollwert, $p=0,011$]. Wohingegen sich bei der Non-Responderpopulation im intraindividuellen Vergleich vor und nach Therapiebeginn keine signifikanten Unterschiede beobachten ließen [FVC $-3,35 \pm 7,63\%$ vs. $-7,16 \pm 6,96\%$ vom Sollwert, $p=0,344$]. Wie bei der Betrachtung des Zeitfensters sechs Monate vor und nach Einleitung einer Therapie mit Pirfenidon deckten die Lungenfunktionsuntersuchungen keine Unterschiede bezüglich des mittleren FVC-Verlustes (% vom Sollwert) zwischen den beiden untersuchten Subpopulationen vor der Einnahme von Pirfenidon auf [FVC $-9,09 \pm 12,48\%$ vs. $-3,35 \pm 7,63\%$ vom Sollwert, $p=0,127$]. Weiterhin konnte analog zu der Betrachtung des 6 Monatszeitraumes während der Behandlung ein signifikanter Therapieunterschied zwischen den mittleren FVC-Verlusten der Responder und Non-Responder beobachtet werden [FVC $-1,89 \pm 6,72\%$ vs. $-7,16 \pm 6,96\%$ vom Sollwert, $p=0,011$] (Abb.15).

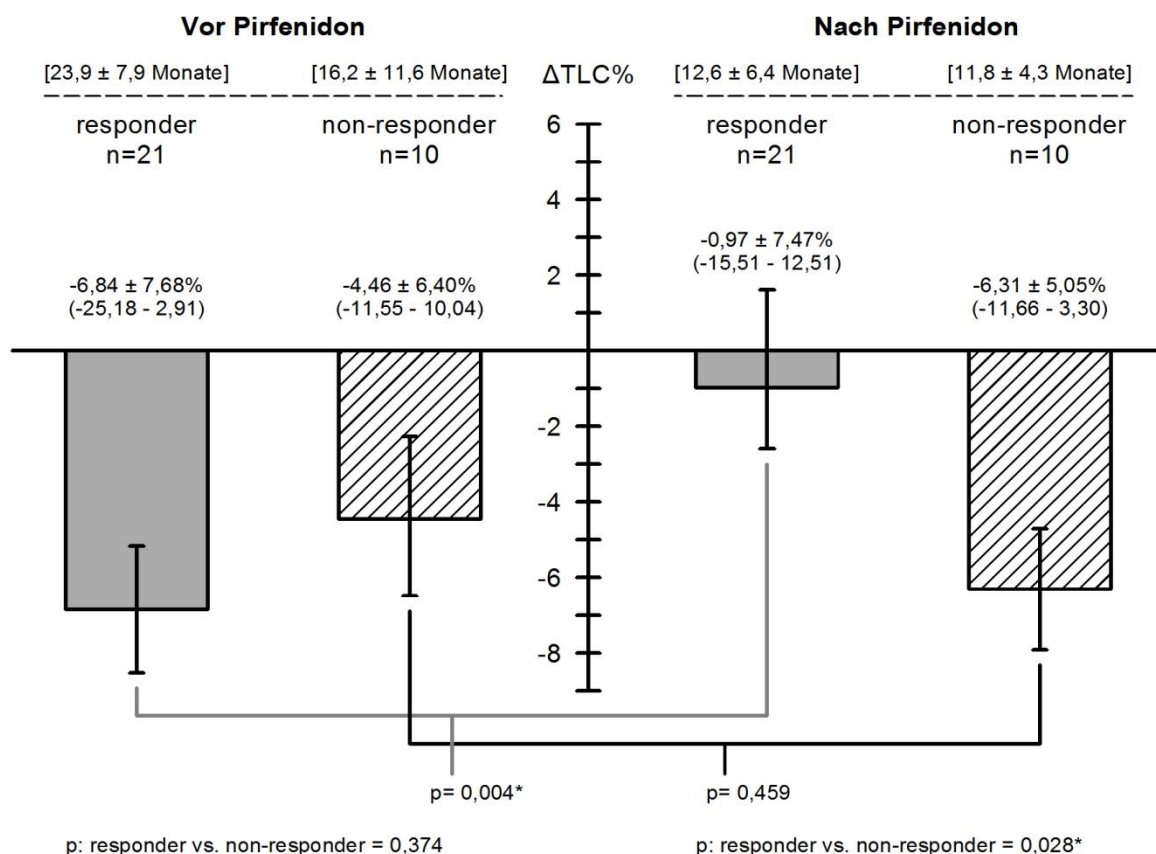
Abb.15 Veränderung der FVC % vom Sollwert innerhalb der gesamten Beobachtungsperiode mit verfügbaren Lungenfunktionen vor und nach einer Pirfenidontherapie.



Im Zeitraum vor der Einleitung einer Pirfenidontherapie betrug der Abfall der TLC (% vom Sollwert) in der Gesamtgruppe im Mittel $-6,07 \pm 7,27\%$ sowie am Ende der Beobachtungsdauer $-2,69 \pm 7,16\%$ [$p=0,637$].

Im Gegensatz zur Betrachtung des sechs Monate-Zeitraumes ließen sich im intraindividuellen Vergleich der mittleren TLC-Verluste (% vom Sollwert) der Respondergruppe vorher zu nachher eine signifikante Abschwächung des Verlustes im Verlauf der Therapie feststellen [TLC $-6,84 \pm 7,68\%$ vs. $-0,97 \pm 7,47\%$ vom Sollwert, $p=0,004$], wohingegen innerhalb der Non-Responderpopulation kein signifikanter Unterschied beobachtet werden konnte [TLC $-4,46 \pm 6,40\%$ vs. $-6,31 \pm 5,05\%$ vom Sollwert, $p=0,459$]. Während der Therapie mit Pirfenidon konnte im Vergleich zur Betrachtung des gesamten Zeitraumes vor der Einnahme von Pirfenidon [$p=0,347$] ein signifikant negativer Unterschied zwischen den mittleren Verlusten der Responder und Non-Responder beschrieben werden [TLC $-0,97 \pm 7,47\%$ vs. $-6,31 \pm 5,05\%$ vom Sollwert, $p=0,028$] (Abb.16).

Abb.16 Veränderung der TLC % vom Sollwert innerhalb der gesamten Beobachtungsperiode mit verfügbaren Lungenfunktionen vor und nach einer Pirfenidonthherapie.



Im Zeitraum vor der Einleitung einer Pirfenidonthherapie betrug der Abfall der DL_{co} (% vom Sollwert) in der Gesamtgruppe im Mittel $-7,23 \pm 10,15\%$ sowie am Ende der Beobachtungsdauer $-5,92 \pm 5,35\%$ [$p=0,209$].

Während der gesamten Beobachtungszeit vor und nach Einleitung einer Pirfenidonthherapie konnten keine signifikanten Unterschiede der DL_{co}-Verluste im Mittel zwischen Respondern und Non-Respondern vorher [DL_{co} $-9,13 \pm 11,11\%$ vs. $-3,24 \pm 6,54\%$ vom Sollwert, $p=0,075$] und nachher [DL_{co} $-4,92 \pm 5,17\%$ vs. $-8,03 \pm 5,36\%$ vom Sollwert, $p=0,145$] beobachtet werden. Innerhalb der Respondergruppe zeigte sich ein Trend zur signifikanten Abschwächung des mittleren DL_{co}-Verlustes im Verlauf der Therapie [DL_{co} $-9,13 \pm 11,11\%$ vs. $-4,92 \pm 5,17\%$ vom Sollwert, $p=0,079$] (Abb.17).

Abb.17 Veränderung der DL_{co} % vom Sollwert innerhalb der gesamten Beobachtungsperiode mit verfügbaren Lungenfunktionen vor und nach einer Pirfenidonthherapie.

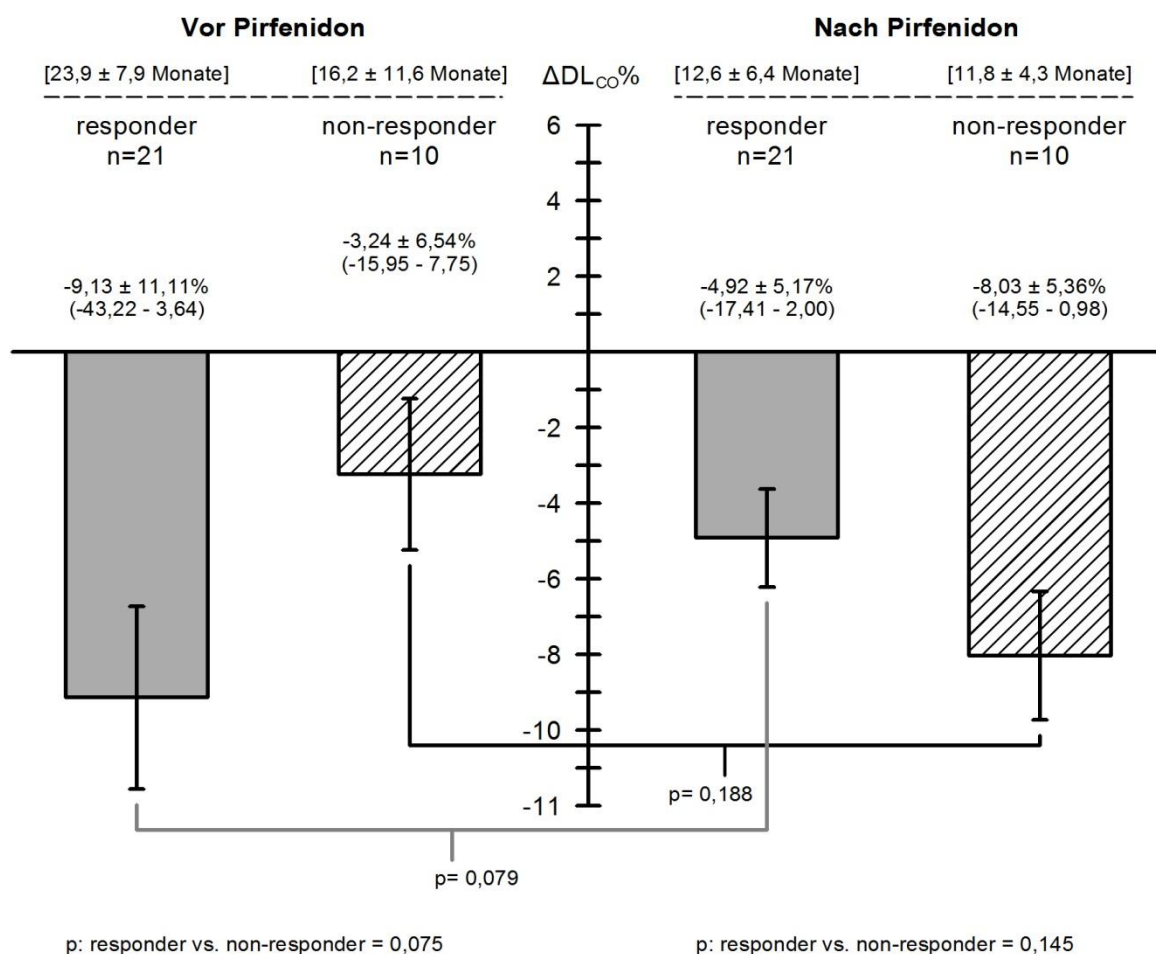


Tabelle 16 zeigt die durchschnittlichen FVC-Verluste der IPF-Patientensubgruppen drei bzw. sechs Monate nach Einleitung einer Therapie mit Pirfenidon sowie am Beobachtungsende. Hierbei konnte zu allen Beobachtungszeitpunkten ein signifikanter Therapieunterschied der FVC-Verluste zwischen Respondern und Non-Respondern beobachtet werden.

Tab.16 Durchschnittliche Verluste der FVC (% vom Sollwert) während der ersten 3 bzw. 6 Monate bzw. bis zum Beobachtungsende für Responder und Non-Responder.

	Verlust FVC% 0 bis 3 Monate	Verlust FVC% 0 bis 6 Monate	Verlust FVC% 0 bis Ende
Responder n=21	0,39 ± 1,46 (-1,83-4,51)	1,52 ± 4,6 (-4,0-15,2)	-1,9 ± 6,7 (-22,0-9,4)
Non-Responder n=10	-1,50 ± 1,22 (-3,75- 0,00)	-7,41 ± 2,4 (-12,5- -5,3)	-7,2 ± 7,0 (-14,8-9,2)
Vergleich beider Gruppen; p	0,001*	0,021*	0,011*

*p<0,05

Analyse der Lungenfunktion vor der Einleitung einer Behandlung mit Pirfenidon bei Patienten mit einer Kombinationstherapie (Azathioprin, ACC, Kortikosteroid) und IPF-Patienten mit Monotherapie oder anderer Kombinationstherapie

Sechs Monate vor sowie zum Zeitpunkt einer Einleitung einer Pirfenidionbehandlung zeigten 20 Patienten, die unter einer Kombinationstherapie aus Azathioprin, ACC und einem Kortikosteroid standen, signifikante schlechtere Ausgangswerte der Lungenfunktion als die IPF-Patienten mit Monotherapie oder anderer Kombinationstherapie (Tab.17). Hinsichtlich der Veränderung der respiratorischen Parameter während des Beobachtungszeitraums sechs Monate vor der Gabe von Pirfenidion wiesen die Patienten mit einer Kombinationstherapie (Azathioprin, ACC, Kortikosteroid) keine signifikant höheren Abnahmen als die übrigen Patienten auf.

Tab.17 Vergleich der Lungenfunktion im Zeitraum 6 Monate vor Einleitung einer Pirfenidiontherapie zwischen Patienten mit einer Kombinationstherapie (Azathioprin, ACC, Kortikosteroid) und IPF-Patienten mit Monotherapie oder anderer Kombinationstherapie.

	IPF-Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Azathioprin, Kortikosteroid und ACC n= 20	IPF-Patienten mit Monotherapie oder anderer Kombinationstherapie n= 19	p
Lungenfunktion Baseline • FVC, % Sollwert • DL _{co} , % Sollwert	49,7 ± 11,6 27,2 ± 9,3	66,2±11,8 36,0±12,1	0,000* 0,015*
Lungenfunktion 6 Monate vor Einleitung einer Pirfenidiontherapie • FVC, % Sollwert • DL _{co} , % Sollwert	54,4 ± 14,2 30,6 ± 9,2	67,3 ± 15,0 38,5 ± 12,0	0,009* 0,025*
Änderung der Lungenfunktionswerte während der 6 Monate vor Einleitung einer Pirfenidiontherapie • FVC, % Sollwert • DL _{co} , % Sollwert	-3,6 ± 4,2 -2,4 ± 4,7	-1,6 ± 6,3 -2,6 ± 4,5	0,265 0,915

*p<0,05

3.5 Krankheitsspezifische Mortalitätsraten und Überlebenskurven

Während der Beobachtungszeit starben neun Patienten (23%) im Mittel $56,8 \pm 40,9$ Monate [Bereich 4,9-136,2] nach Diagnosestellung bzw. $11,2 \pm 5,8$ Monate [Bereich 2,6-20,2] nach Beginn der Behandlung mit Pirfenidon (Tab.18).

Tab.18 Übersicht über Todesereignisse innerhalb des gesamten Patientenkollektives (n=39). Angegeben sind Absolutzahlen mit Prozent in Klammern oder der Zeitangabe in Monaten mit dem Bereich in Klammern.

	Anzahl	Respiratorisch (IPF-assoziiert)	kardiovaskulär	Andere Ursache*
Gesamte Patienten-Kollektiv (n=39)	9 (23%)	7 (18%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)
Männlich	7	5	1	1
Alter bei Tod (Jahre)	65,6 \pm 12,3	67,1 \pm 13,4	65,5	55,1
Todeszeitpunkt nach Diagnose (Monate)	56,8 \pm 40,9 (4,9-136,2)	64,77 \pm 41,34 (22,13-136,17)	4,93	52,4
Todeszeitpunkt nach Therapiebeginn mit Pirfenidon (Monate)	11,2 \pm 5,8 (2,6-20,2)	12,31 \pm 5,59 (6,80-20,17)	2,63	11,63

*nach Lungentransplantation, früh postoperativ

78% der Todesursachen (n=7) waren durch respiratorisches Versagen bedingt. Hier bei waren zwei Todesfälle, die Folgen einer akuten Exazerbation der IPF. Eine Person erlag den Folgen einer kardiovaskulären Dekompensation. Ein weiterer Patient starb im früh postoperativen Intervall einer Lungentransplantation. Es konnten keine Todesfälle auf Grund von Malignomen beobachtet werden. Während des Beobachtungszeitraumes wurden zu keiner Zeit neu aufgetretene maligne Prozesse verzeichnet.

Zu Therapiebeginn wiesen die im Verlauf der Behandlung verstorbenen Patienten, eine signifikant schlechtere forcierte Vitalkapazität [FVC 47,6% vs 60,8% vom Sollwert, p=0,023] und Diffusionskapazität [DL_{co} 23,2% vs 34,0% vom Sollwert, p=0,022] auf, als die Patienten, die am Ende der Beobachtungszeit noch gelebt haben. Bezüglich der totalen Lungenkapazität, des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes, des Alters [p=0,236] und der Behandlungsdauer [p=0,549] existierten keine signifikanten Ungleichheiten.

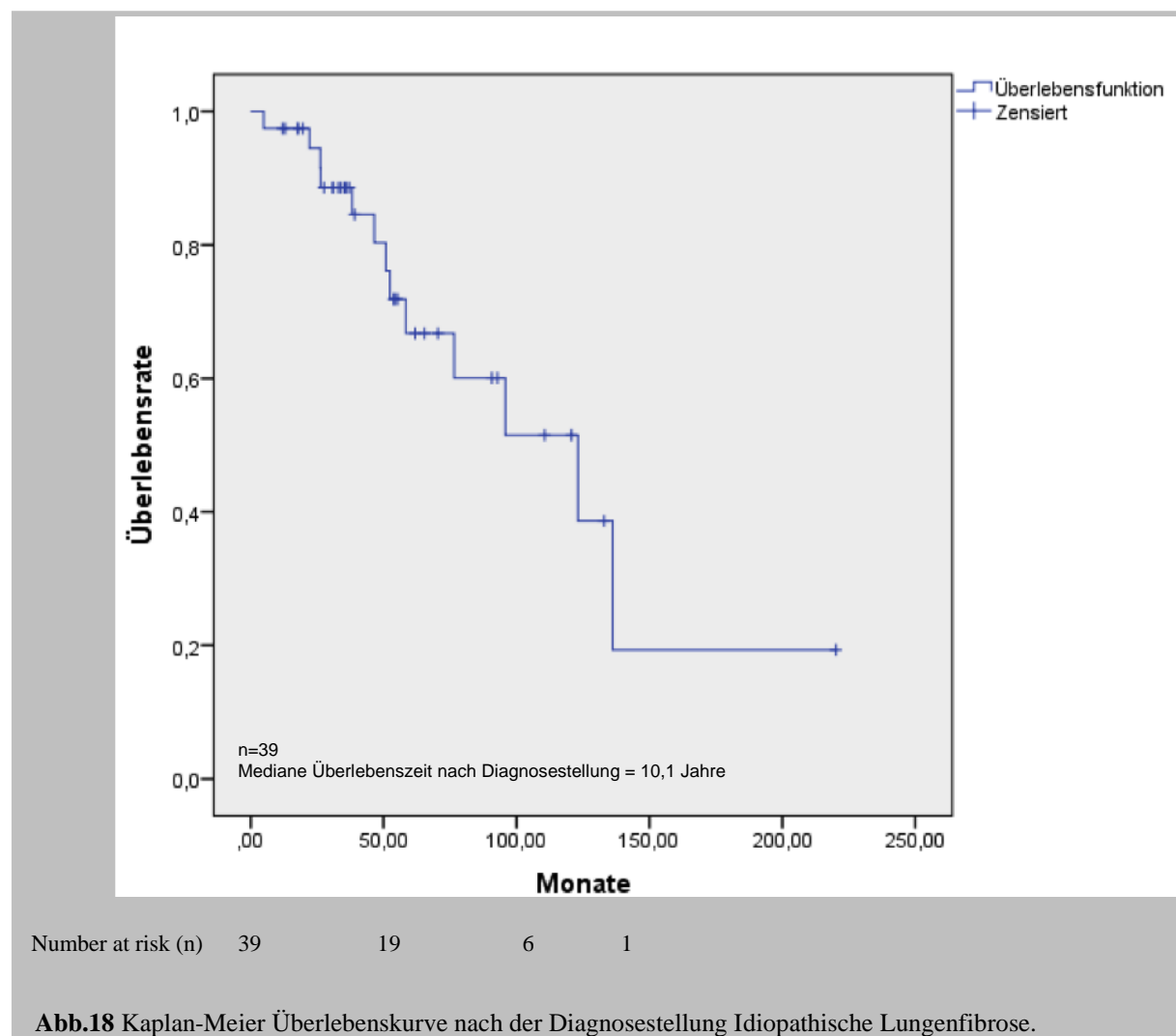
Sechs der neun Patienten, die während der Beobachtungszeit starben, gehörten zu der Gruppe mit einer Nachbeobachtungs- und/oder Einnahmezeit von ≥ 6 Monaten. Der Todeszeitpunkt lag im Mittel bei $73,2 \pm 37,8$ Monate [Bereich 25,9-134,2] nach Diagnosestellung bzw. $13,8 \pm 4,7$ Monate [Bereich 6,7-19,9] nach Beginn der Behandlung mit Pirfenidon. Fünf dieser Verstorbenen waren den aus respiratorischen Gründen verstorbenen Patienten zuzuordnen. Bezogen auf das Ansprechverhalten nach Beginn der Pirfenidoneinnahme gehörten drei (30%) zu der Gruppe mit progredienter IPF (Non-Responder) und drei (14%) zur Gruppe mit einem stabilen Verlauf (Responder) (Tab.19).

Tab.19 Übersicht über Todesereignisse bei Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit ≥ 6 Monaten (n=31). Angegeben sind Absolutzahlen mit Prozent in Klammern oder der Zeitangabe in Monaten mit dem Bereich in Klammern.

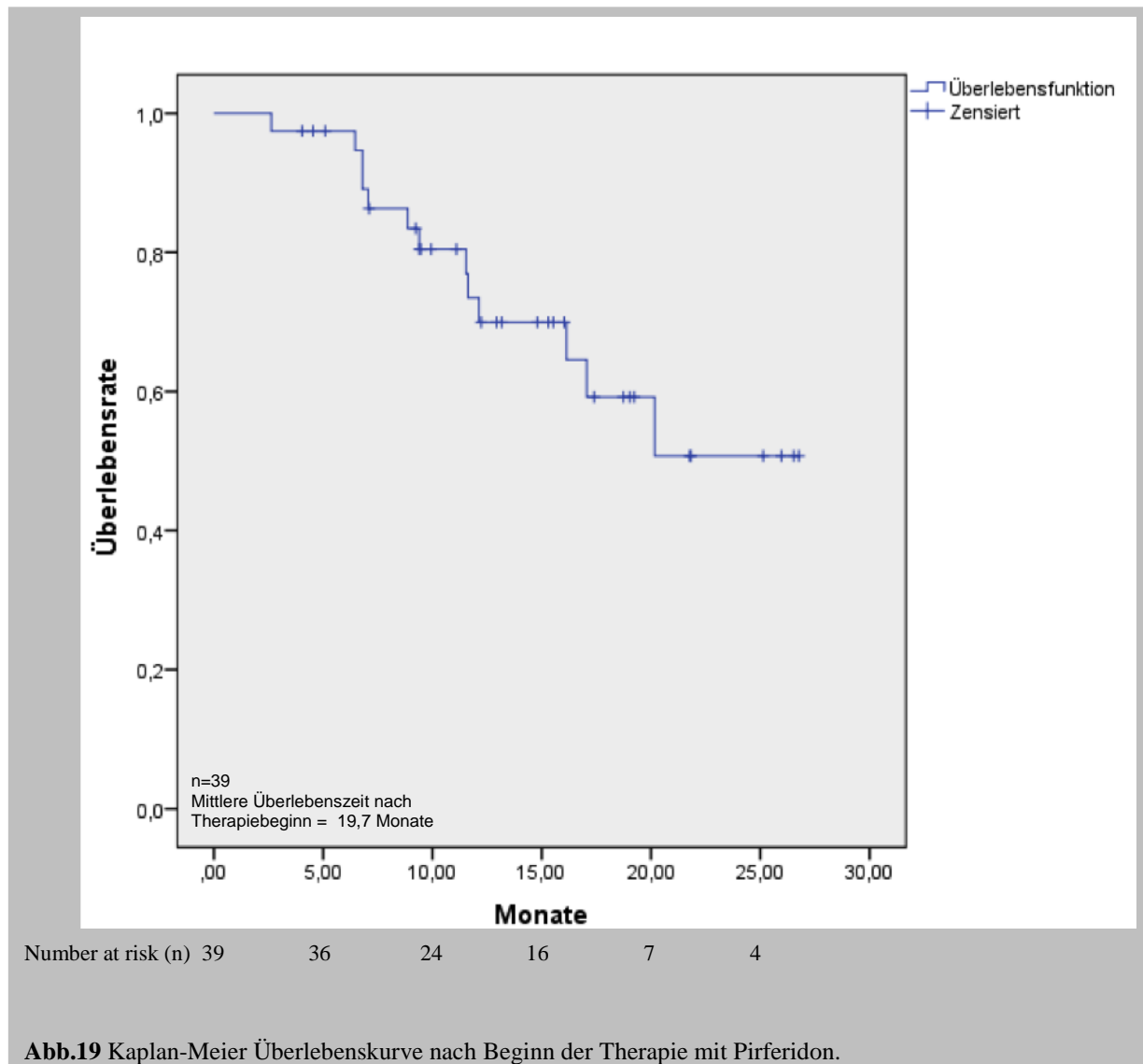
	Anzahl	Respiratorisch (IPF-assoziiert)	kardiovaskulär	Andere Ursache*
Patienten-Kollektiv mit einer Lufu-follow-up-Time ≥ 6 Monaten (n=31)	6 (19%)	5	0	1
Responder	3	2	0	1
Alter bei Tod (Jahre)	61,5 \pm 12,8	62,8 \pm 13,9	-	55,1
Todeszeitpunkt nach Diagnose	73,2 \pm 37,8 (25,9-134,2)	77,5 \pm 40,5 (25,9-134,2)	-	51,6
Todeszeitpunkt nach Therapiebeginn	13,8 \pm 4,7 (6,7-19,9)	14,3 \pm 5,1 (6,7-19,9)	-	11,5

*nach Lungentransplantation, früh postoperativ

Die mediane Überlebenszeit nach Diagnosestellung bis zur Lungentransplantation oder zum Tod betrug 10,1 Jahre (Abb.18).



Die Überlebenszeit nach Behandlungsbeginn bis zum Tod oder zur Lungentransplantation war im Mittel 19,7 Monate (Abb.19).



Multidimensionales GAP-Index-System

Gemäß dem klinischen Prognosemodell (GAP-Modell) hatte die Hälfte unserer Studienpopulation zum Zeitpunkt der Therapieeinleitung einen GAP-Index von 4-5 mit einer prognostizierten 1-Jahres-Mortalität von 19% und einer 2-Jahres-Mortalität von 35,2% (Tab. 21). Innerhalb des Patientenkollektiv (n=39) wurden sechs Patienten (1 Patient GAP-Index 3; 3 Patienten GAP-Index >4) lungentransplantiert. Während der Beobachtungszeit starben neun Patienten. Hiervon ereigneten sich drei Todesfälle innerhalb des ersten Jahres sowie zwei Todesfälle innerhalb des zweiten Jahres mit einem GAP-index von 4-5 (Tab.20).

Tab. 20 GAP-Index der Studienpopulation (n=39).

GAP-Index	n (%)	prognostizierte Mortalität			n (%)	Beobachtete Mortalität		
		1-Jahr	2-Jahr	3-Jahr		1-Jahr	2-Jahr	3-Jahr
0-1	3 (8)	5,8	12,1	18,3	-	-	-	-
2-3	10 (25)	13,1	25,4	36,2	2 (5)	12,7	25,5	37,2
4-5	20 (51)	19,0	35,2	48,0	5 (13)	17,4	32,8	45,0
>5	6 (16)	13,9	27,3	39,1	2 (5)	36,1	60,7	75,9

3.6 Pirfenidon bei IPF-Patienten mit begleitender pulmonaler Hypertonie

Im Rahmen von Evaluationsuntersuchungen zur Lungentransplantation sowie bei echokardiografischen und klinischen Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie wurde bei 29 IPF-Patienten (74%) eine Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt (Tab.5). Bei 12 Untersuchten (31%) bestätigten die hämodynamisch ermittelten Werte (Tab.21) das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie.

IPF-Patienten mit einer in der Herzkatheteruntersuchung diagnostizierten pulmonalen Hypertonie wiesen neben signifikant höheren pulmonalarteriellen Mitteldruck- und Widerstandswerten [MPAP $30,2 \pm 5,2$ vs. $19,7 \pm 3,3$ mmHg, $p=0,001$; PVR $3,4 \pm 1,6$ vs. $2,4 \pm 0,6$ WE, $p=0,010$] auch signifikant niedrigere Gehstreckenwerte [330 ± 115 vs. 426 ± 110 m, $p=0,032$] auf als IPF-Patienten ohne einen Nachweis einer pulmonalen Hypertonie.

Bei der Erhebung der biochemischen Laborwerte wie BNP und NT-pro BNP wies keiner der untersuchten Patienten eine Niereninsuffizienz auf. IPF-Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie boten in der Labordiagnostik signifikant höhere Werte für BNP [$58,1 \pm 46,4$ vs. $24,7 \pm 17,9$ pg/ml, $p=0,025$] und NT-pro BNP [$280,8 \pm 295,8$ vs. $90,8 \pm 77,0$ pg/ml, $p=0,037$] als das restliche Patientenkollektiv mit invasiver Diagnostik.

Zu Beginn der Therapie wiesen die IPF-Patienten, bei denen zusätzlich eine pulmonale Hypertonie nachgewiesen werden konnte, signifikant niedrigere Werte bezüglich der DLco und des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes auf als die IPF-Patienten, bei denen mittels Rechtsherzkatheter eine pulmonale Hypertonie ausgeschlossen werden konnte [DLco $28,2 \pm 9,8$ vs. $36,4 \pm 10,0$ % vom Sollwert, $p=0,040$; PaO₂ $50,7 \pm 8,7$ vs. $59,5 \pm 8,8$ mmHg, $p=0,027$]. Während des gesamten Beobachtungszeitraumes konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Veränderungen der respiratorischen Parameter zwischen den beiden untersuchten Gruppen beobachtet werden [PH-FVC $-2,1 \pm 6,4\%$ vs. non-PH-FVC $-3,9 \pm 4,9\%$, $p=0,418$; PH-TLC $-0,67 \pm 5,95\%$ vs. non-PH-TLC $-2,8 \pm 6,6\%$, $p=0,385$; PH-DL_{co} $-4,1 \pm 5,2\%$ vs. non-PH-DL_{co} $-5,57 \pm 5,12\%$, $p=0,467$]. 67% der PH-Patienten zeigten nach sechs Monaten einen stabilen respiratorischen Zustand.

Tab.21 Übersicht der Patienten mit invasiver Rechtsherzkatheteruntersuchung.

	Invasiv untersuchte IPF-Patienten (n=29)	PH (n=12)	non-PH (n=17)	p
Geschlecht (Mann)	21 (72%)	9 (75%)	12 (71%)	0,797
Alter (Jahre)	61 ± 9; (38-79)	60 ± 10; (38-72)	62 ± 8; (46-79)	0,594
Hämodynamische Werte				
• MPAP, mmHg	24,0 ± 6,7 (13,0-45,0)	30,2 ± 5,2 (25,0-45,0)	19,7 ± 3,3 (13,0-24,0)	0,000~
• PCWP, mmHg	9,3 ± 3,8 (2,0-19,0)	11,5 ± 3,3 (8,0-19,0)	7,8 ± 3,4 (2,0-15,0)	0,009~
• PVR (WE)	2,8 ± 1,0 (1,0-5,0)	3,4 ± 1,6 (1,0-5,0)	2,4 ± 0,6 (1,3-3,9)	0,010~
• RAP, mmHg	5,3 ± 3,1 (1,0-11,0)	7,1 ± 2,9 (3,0-11,0)	4,1 ± 2,6 (1,0-11,0)	0,009~
• CO (l/min)	5,6 ± 1,2 (3,4-8,4)	6,1 ± 1,4 (4,0-8,4)	5,2 ± 1,0 (3,4-6,9)	0,101
• CI (l/min/m ²)	2,9 ± 0,5 (1,8-3,9)	3,1 ± 0,5 (2,3-3,9)	2,8 ± 0,5 (1,8-3,4)	0,100
BNP (pq/ml)	38,5 ± 36,2 (3,1-170,0)	58,1 ± 46,4 (6,4-170)	24,7 ± 17,9 (3,1-73,9)	0,025~
NT-pro BNP (pq/ml)	169,4 ± 216,4 (17,7-1018,0)	280,8 ± 295,8 (31,9-1018,0)	90,8 ± 77,0 (17,7-363,0)	0,037~
Lungenfunktion*				
• FVC, % Sollwert	56,3 ± 14,4 (34-85)	53,8 ± 16,0 (34,0-80,0)	58,6 ± 12,4 (41,0-89,0)	0,375
• TLC, % Sollwert	57,9 ± 12,9 (36-85)	54,2 ± 14,9 (32,0-79,0)	60,0 ± 11,5 (41,0-83,0)	0,245
• FEV1, % Sollwert	60,2 ± 13,5 (37,0-87,0)	58,7 ± 17,2 (37,4-85,0)	62,0 ± 10,4 (45,2-80,5)	0,526
• DL _{co} , % Sollwert	29,7 ± 10,0 (16,0-55,0)	28,2 ± 9,8 (16,0-45,0)	36,4 ± 10,0 (18,0-58,0)	0,040~
• Tiffeneau-Index	86,8 ± 7,4 (70,0-96,0)	87,8 ± 8,8 (67,0-96,0)	85,6 ± 5,6 (77,0-93,0)	0,439
Blutgasanalyse				
• PaO ₂ , mmHg	55,9 ± 9,7 (38-77)	50,7 ± 8,7 (38-62)	59,5 ± 8,8 (42-77)	0,027~
Langzeitsauerstofftherapie	19 (70%)	9 (75%)	10 (59%)	0,375
Lactatdehydrogenase(U/l)	281 ± 54 (200-394)	279 ± 62 (206-393)	283 ± 50 (200-394)	0,825
6MWT distance* (m)	387 ± 120 (180-600)	330 ± 115 (200-570)	426 ± 110 (180-600)	0,032~
Borg-Dsypnoe-Skala	4,0 ± 2,1 (1-10)	3,9 ± 1,6 (1-7,5)	4,1 ± 2,4 (1-10)	0,686
Kreatinin* (mg/dl)	0,97 ± 0,13 (0,7-1,3)	0,92 ± 0,13 (0,7-1,2)	1,00 ± 0,12 (0,8-1,3)	0,059
Glomeruläre Filtrationsrate*(ml/min)*	87 ± 22 (48-135)	97 ± 25 (75-135)	79 ± 17 (48-101)	0,042~

MPAP, Mean Pulmonary Artery Pressure, mittlerer arterieller Pulmonalisdruck; PCWP, Pulmonary Capillary Wedge Pressure; RAP, Right Atrial Pressure, mittlerer rechter Vorhofdruck, CO, Cardiac Output, Herzzeitvolumen; CI, Cardiac Index, Herzindex; PVR, Pulmonary Vascular Resistance, pulmonaler Gefäßwiderstand; BNP, brain natriuretic peptide; NT-pro BNP, N-terminales probrain natriuretic peptide; PaO₂, Sauerstoffpartialdruck; 6MWT, 6- Minute-Walk Test;

*GFR mittels Cockcroft-Gault-Formelermittelt; ~ p<0,05

Um den Therapieeffekt von Pirfenidon in dieser Subgruppe zu erheben, wurden die Nebenwirkungs-, Therapieabbruch- und Todesraten der IPF-Patienten mit und ohne begleitende pulmonale Hypertonie verglichen (Tab.22). Hinsichtlich Behandlungsdauer, Therapieabbrüchen, Alters- und Geschlechtsverteilung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen IPF-Patienten mit und ohne pulmonale Hypertonie. Während der Behandlung mit Pirfenidon konnten innerhalb der Non-PH-Patientengruppe signifikant mehr unerwünschte Arzneimittelreaktionen beobachtet werden [Non-PH n=9 (75%) vs. PH n=5 (42%); p=0,023]. Hierbei stellten Hautveränderungen sowie gastrointestinale Nebenwirkungen signifikant häufigere Begleiterscheinungen dar (Tab.23). Während der Beobachtungszeit konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Rate an Todesereignissen zwischen den untersuchten Gruppen [PH n=3 (25%) vs. Non-PH n=3 (18%), p=0,313] festgestellt werden.

Tab.22 Nebenwirkungen, Therapieabbrüche und Todesfälle bei IPF-Patienten mit und ohne begleitende pulmonale Hypertonie.

	PH (n=12)	Non-PH (n=17)	p
Geschlecht (Mann/Frau)	9 (75%)	12 (71%)	0,797
Alter (Jahre)	60 ± 10 (38-72)	62 ± 8 (46-79)	0,594
Nebenwirkungen	5 (42%)	9 (75%)	0,023*
• Gastrointestinale NW	2 (17%)	8 (47%)	0,082
• Hautreaktionen	2 (17%)	7 (41%)	0,045*
• Schwindel	3 (25%)	1 (6%)	0,152
• Gewichtsabnahme >10%**	3 (25%)	2 (12%)	0,371
• Kopfschmerzen	2 (17%)	2 (12%)	0,726
• Müdigkeit	3 (25%)	4 (24%)	0,931
Therapieabbrüche	8 (67%)	8 (47%)	0,313
• wegen NW	4 (33%)	5 (29%)	
• wegen Tod	1 (9%)	2 (12%)	
• wegen LTx	3 (25%)	1 (6%)	
Tod	3 (25%)	3 (18%)	0,757
• Respiratorisch (IPF-assoziiert)	2	2	
• Kardiovaskulär	0	1	
• Andere Ursache***	1	0	

*p<0,05; **Gewichtsabnahme ≥ 10% innerhalb 6 Monaten; ***nach Lungentransplantation, früh postoperativ

Während der Behandlung mit Pirfenidon wurden bei 14 der 29 Patienten im Rahmen von Evaluationsuntersuchungen zur Lungentransplantation sowie bei echokardiografischen und klinischen Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie bzw. Aggravation einer bestehenden pulmonalen Hypertonie eine erneute Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt. Drei der 14 IPF-Patienten mit vorbestehender pulmonaler Hypertonie wiesen im Verlauf unter Pirfenidon und ohne PH-spezifische Medikation ähnliche hämodynamische Parameter wie in der Voruntersuchung [MPAP, 31,3 ± 3,8mmHg (26,0 – 35,0); PCWP < 15mmHg; CO, 6,1 ± 1,2 l/min (4,1 – 6,8); PVR 3,8 ± 0,9 WE (3,1 – 5,1)] auf. Bei den übrigen Patienten ergaben die hämodynamisch ermittelten Werte den Ausschluss einer pulmonalen Hypertonie mit erhaltenem Herzminutenvolumen.

4 Diskussion

Während des letzten Jahrzehntes wurden weltweit zahlreiche klinische Studien sowie Therapien mit immunmodulatorischen und immunsuppressiven Medikamenten zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose durchgeführt, um ein effektives Therapieregime zu ermitteln [1]. Die Ergebnisse erwiesen sich als negativ und enttäuschend, sodass immunsuppressive Therapien verlassen wurden. Bis zur Zulassung der beiden antifibrotischen Therapien Pirfenidon und Nintedanib konnte das Fortschreiten des fibrotischen Umbaus durch immunsuppressive Therapieoptionen nicht beeinflusst werden. Pirfenidon ist das erste antifibrotische Medikament, das 2011 durch die europäischen Behörden zur Behandlung einer leichten bis mittelschweren IPF zugelassen wurde [1].

In der vorliegenden Untersuchung wurden 39 IPF-Patienten, außerhalb von kontrollierten Bedingungen einer klinischen Studie, mit dem antifibrotischen Medikament Pirfenidon behandelt. Bei allen Patienten existierten im Rahmen von Kontrolluntersuchungen lungenfunktionsanalytische Vorbefunde, sodass in der klinischen Praxis eine Indikation zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose durch den behandelnden Pneumologen gestellt wurde. Die Arbeit befasste sich somit mit der Analyse der Verträglichkeit und Wirksamkeit der klinischen Anwendung der Medikation.

Einfluss von Pirfenidon auf die Lungenfunktion

Zahlreiche klinische Studien darunter auch eine Phase-II- und vier Phase-III-Studien haben einen signifikanten klinischen Effekt von Pirfenidon auf Krankheitsprogressionsmarker wie der FVC, des progressionsfreien Überleben und der zurückgelegten Strecke im 6-Minuten-Gehtest gezeigt [72, 73, 105, 106]. Folglich wurde Pirfenidon als erstem Medikament eine schwach positive Empfehlung in den deutschen Leitlinien zur Diagnose und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose ausgesprochen [53].

Die klinische Relevanz eines Behandlungseffektes ist ein wichtiger Aspekt bei seltenen Erkrankungen. So wurde als primärer Endpunkt in Pirfenidonstudien und vielen klinischen Studien, die andere Therapieansätze der IPF verfolgten, typischerweise die Veränderung der FVC über den Beobachtungszeitraum festgelegt [60, 62, 72-74, 76]. In einigen dieser Studien konnte eine signifikante Abschwächung des FVC-verlustes beobachtet werden [60, 72-75]. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von du Bois und Kollegen und der Tatsache, dass in solchen Studien eine Zunahme der FVC kaum detektiert wurde, stellt die Abwendung eines Verlustes der FVC ein wichtiges Behandlungsziel bei Patienten mit IPF dar [87]. Ebenso deutet eine Abnahme der DLco auf eine Progression der Erkrankung hin. Die FVC ist eine zuverlässige, valide und generell akzeptierte Messgröße zur Beurteilung der Lungenfunktion und Krankheitsprogression bei Patienten mit IPF [2, 87]. Retro- und prospektive Studien haben bereits gezeigt, dass eine Abnahme der FVC von 10% oder mehr innerhalb von sechs bis zwölf Monaten mit einer signifikanten Erhöhung der Mortalität assoziiert ist [79, 107-109]. Neuere Publikationen deuten darauf hin, dass sogar kleinere Verluste mit einer schlechteren Prognose einhergehen [110]. In der Studie von du Bois und Kollegen sowie nach

den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Behr und Kollegen rangiert die Minimal Clinically Important Difference für einen FVC-Verlust in einem Bereich von 2 bis 6 % [45, 87]. Die demographischen Charakteristika, Geschlechtsverteilung, Alter und Raucherstatus beinhaltend, in unserer Studienpopulation waren sehr ähnlich zu den bisher publizierten klinischen Phase-III-Studien [72, 73, 103, 104].

Die Analyse der Lungenfunktion in unserem Patientenkollektiv zeigte, dass 67,7% der Patienten unter Pirfenidon nach sechs Monaten einen stabilen Verlauf der Erkrankung aufwiesen. Diese Beobachtung liegt damit in ähnlichen Prozentbereichen wie in den publizierten Ergebnissen zwei weiterer deutscher ILD-Behandlungszentren [103, 104]. Lediglich in der ASCEND- und den CAPACITY-Studien konnten niedrigere Raten an Krankheitsprogressionen beobachtet werden [72, 73]. Allerdings war unser Patientenkollektiv im Vergleich zu den Studienpopulationen der Zulassungsstudien (ASCEND- und CAPACITY-Studien) zu Beginn einer Behandlung mit Pirfenidon lungenfunktionell deutlich eingeschränkter. 59% unserer IPF-Patienten waren Sauerstoff-therapiepflichtig [28% in der ASCEND- und 17-28% in den CAPACITY-Studien] [72, 73]. Die Diffusionskapazität unseres Patientenkollektives war mit 32% deutlich niedriger als in dem bisherigen publizierten Bereich von 40-48% [72, 73, 103, 104].

IPF-Patienten, die vor Pirfenidon mit einer Kombinationstherapie aus Azathioprin, ACC und einem Kortikosteroid behandelt wurden, hatten sechs Monate vor sowie zu Beginn einer Therapie mit Pirfenidon signifikant schlechtere Werte bezüglich der FVC und DL_{CO} als das restliche Patientenkollektiv. 77% dieser Patienten wiesen unter einer Pirfenidonbehandlung einen stabilen Verlauf auf. So bleibt die Vermutung, dass Patienten mit einem fortgeschrittenen Stadium unter Therapie eine mögliche Stabilisierung erfahren haben.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Lungenfunktion der IPF-Patienten unter anderem in einem 6-monatigem Beobachtungsfenster vor und nach Therapiebeginn verglichen und analysiert, um einen etwaigen Einfluss der Behandlungsdauer zu verhindern. Eine große Anzahl von Studien belegt, dass die Geschwindigkeit des FVC-Verlustes ein bedeutender Prädiktor für die 1-Jahres-Mortalität darstellt [2]. Die Datenanalyse der CAPACITY-Studien (Placebo-Gruppen) ergab innerhalb von sechs Monaten einen FVC-Verlust im Mittel von 6% vom Sollwert und von 8-12% nach einem Jahr [73]. In unserem Patientenkollektiv betrug der Verlust der FVC im Mittel 2,0% und nach sechs Monaten Beobachtungszeitraum 1,36%.

Darüber hinaus konnte bei der Subgruppenanalyse (Responder vs. Non-Responder) sechs Monate nach Therapiebeginn eine signifikante Abschwächung zwischen den beiden untersuchten Populationen hinsichtlich des FVC-Verlustes beobachtet werden [+1,5% vs. -7,4 % vom Sollwert; $p=0,021$]. Diese Ergebnisse entsprechen den Daten aus bisher publizierten klinischen Beobachtungsstudien mit Pirfenidon, in denen der FVC-Abfall nach sechs Monaten (24 Wochen) <2 % vom Sollwert betrug [71, 73, 111]. Ein Behandlungseffekt auf die FVC (% vom Sollwert) ließ sich ebenso wie in den beiden CAPACITY- und in der ASCEND-Studie bereits drei Monate nach Beginn einer Therapie mit Pirfenidon zwischen den beiden Subgruppen feststellen [72, 73]. Der TLC-Verlauf innerhalb 6 Monate nach einer Gabe von Pirfenidon zeigte in der Patientengruppe mit einem stabilen Verlauf unter Therapie eine Tendenz zur verlangsamten Abnahme im Vergleich zu den Non-Respondern auf.

In einem zweiten Zeitfenster, in dem die gesamte Beobachtungszeit vor und nach der Einnahme von Pirfenidon betrachtet wurde, konnten wir feststellen, dass am Beobachtungsende eine verminderte Abnahme der FVC und TLC (% vom Sollwert) innerhalb der Respondergruppe signifikant wurde. Bezüglich des DLco-Verlaufes ließ sich bei den Patienten mit einem stabilen Verlauf unter Pirfenidon eine Tendenz zur signifikanten Verminderung der Abnahme beobachten. Am Ende der Beobachtungszeit zeigten unsere Patienten ähnliche FVC-Werte (% vom Sollwert) im Vergleich zu ihren korrespondierenden Vorwerten, sodass die Vermutung nahe liegt, dass diese Patienten sich unter einer Pirfenidonthherapie stabilisiert haben können.

So belegen die Daten unseres untersuchten IPF-Patientenkollektives, dass Pirfenidon eine positive und klinisch relevante Wirksamkeit auf den Krankheitsverlauf der IPF aufweisen kann. Obwohl gemäß der europäischen Arzneimittelbehörde EMA Pirfenidon nur für Patienten mit leichter und mittelschwerer IPF zugelassen ist, erfuhr der Großteil der IPF-Patienten unserer Studienpopulation, die zum Zeitpunkt der Therapieeinleitung eine fortgeschrittene Lungenfibrose aufwiesen, einen klinisch relevanten Therapieeffekt [1]. Eine frühzeitige Therapieeinleitung mit einer antifibrotischen Medikation erscheint somit ebenso sinnvoll bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien wie bei leichter bis milder Ausprägung der Lungenfibrose, um früh die Progression der Erkrankung, gemessen an der Abnahme der respiratorischen Parameter, und die damit verbundene Prognose zu verbessern [1].

Sicherheit und Verträglichkeit

Pirfenidon ist ein oral verfügbares synthetisches Phenylpyridonderivat, dessen Spektrum an potentiellen unerwünschten Nebenwirkungen sich bereits in den Zulassungsstudien und weiteren Studien erkennen ließ [72, 73, 104]. Somit beschäftigte sich ein weiterer Unterpunkt der Arbeit mit der Überprüfung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pirfenidon in der Therapie der IPF in unserem Patientenkollektiv.

Eine Therapie mit Pirfenidon war im Allgemeinen sicher und gut verträglich. Die Adhärenz zur Therapie ($\geq 80\%$ der vorgeschriebenen Dosierung) war trotz des Dosierungsschemata /Einnahmeplanes von dreimal täglich mit 87% ähnlich hoch angesiedelt wie in den Publikationen der beiden anderen deutschen Behandlungszentren (Universitätsklinikum Essen und Heidelberg) sowie in den CAPACITY- und ASCEND-Studien [72, 73, 103, 104].

Das Nebenwirkungsprofil von Pirfenidon war sehr ähnlich zu den bisher gesammelten Ergebnissen vorheriger Studien und beinhaltete überwiegend gastrointestinale Symptome, Hautreaktionen sowie Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Gewichtsverlust.

Im Gegensatz zu der Analyse der gepoolten Daten der Phase-III-Zulassungsstudien (CAPACITY-Studien) sowie der Japanischen Phase-III-Studie, in denen eine sehr hohe Anzahl von Patienten Pirfenidon assoziierte Nebenwirkungen bemerkten (98% bzw. 100%), berichteten 64% unserer Patienten von Begleiterscheinungen [73, 74].

In Übereinstimmung mit der ASCEND-Studie, den CAPACITY-Studien und einer weiteren deutschen Studie waren die häufigsten berichteten Nebenwirkungen Übelkeit und Hautreaktionen [72, 73, 103]. Weiterhin stellten Abgeschlagenheit und Müdigkeit frühe und häufig beobachtete Beschwerden dar, die fast ein Viertel des Patientenkollektives betrafen. Ähnlich zu Bonella et al., Okuda et. Al und Oltmanns et al. bemerkten Patienten in unserer Studienpopulation häufiger einen Gewichtsverlust als in den CAPACITY- und der ASCEND-Studien (Tab.10) [72, 73, 103, 104, 112]. Wir stellten fest, dass ein Gewichtsverlust >10% während der Behandlung mit Pirfenidon normalgewichtige Patienten schwerer betraf als IPF-Patienten, die unter Präadipositas leiden. Daher sollte bei jeder Verschreibung von Pirfenidon eine Ernährungsberatung einen festen Bestandteil jedes Aufklärungs- und Verlaufskontrollgespräches darstellen. Vor allem auch auf Grund des Aspektes, dass ein Gewichtsverlust signifikant mit Schwindel, einer weiteren bekannten unerwünschten Arzneimittelwirkung, korrelierte. Kopfschmerzen, Hustenanfälle, Durchfall und Obstipation waren im Vergleich zu den anderen veröffentlichten Studien seltener zu beobachten [72, 73, 103].

Unerwünschte Arzneimittelreaktionen, die zu einer frühzeitigen Beendigung der Behandlung führten, waren in 26% der Fälle zu beobachten und überwiegend gastrointestinaler und dermatologischer Natur. Hiermit liegen die Abbruchraten der Münchner IPF-Patienten nicht nur im Vergleich zur CAPACITY- und ASCEND-Studie [15% bzw. 14% Abbruchrate], sondern auch verglichen mit anderen aktuell publizierten Erfahrungsberichten über Pirfenidon in höheren Prozentbereichen [72, 73, 103, 104]. Aufgrund der limitierten Therapieoptionen stellen vorzeitige Beendigungen von Behandlungen aufgrund von Nebenwirkungen ein ungünstiges Ereignis dar, sodass frühzeitig bei Unverträglichkeiten an eine temporäre Dosisreduktion gedacht werden sollte.

Abgesehen von der Tatsache, dass Bonella et al. eine vergleichbare Prozentzahl an Nebenwirkungen zeigte [58%], spekulieren wir, dass unsere Kohorte mit schweren IPF-Fällen eine niedrigere Nebenwirkungstoleranz hatte [103]. Das Patient-Support-Programm beinhaltet eine adäquate Handhabung von bekannten Nebenwirkungen und kann dadurch vielleicht helfen die Abbruchraten zu reduzieren [113].

Die weiteren Gründe für eine vorzeitige Beendigung einer Pirfenidontherapie wie Todesfälle, und Lungentransplantationen rangierten in ähnlichen Prozentbereichen innerhalb der bisher publizierten Studienergebnisse [72, 104].

Pirfenidon assoziierte Nebenwirkungen waren vorwiegend schwach bis moderat und ließen sich durch supportive Maßnahmen wie temporäre Dosisreduktionen oder Therapieunterbrechungen, Prokinetika, topische oder systemische Behandlung der Haut oder engmaschige Überwachung gut behandeln. Schwere Nebenwirkungen traten selten auf und waren meist dermatologischer Natur in Form von Hautausschlägen und phototoxischen Reaktionen. Obgleich in unserem Patientenkollektiv vorbestehende dermatologische Begleiterkrankungen keine signifikante Korrelation mit Hautreaktionen zeigten, die während einer Therapie mit Pirfenidon auftraten, sollten die Patienten auf eine mögliche Photosensibilisierung hingewiesen werden und einen Aufenthalt im direkten Sonnenlicht sowie in Solarien vermeiden. Sonnenschutzmittel mit ausreichend hohem Lichtschutzfaktor

sowie vor dem Sonnenlicht schützende Kleidung sollten jederzeit verwendet bzw. getragen werden [73, 105].

Im Gegensatz zu den CAPACITY-Studien, wurden mehr als dreiviertel unserer Studienpopulation begleitend mit Kortikosteroiden und/oder ACC behandelt [73]. Zu Therapiebeginn wiesen die Patienten dieser Gruppe schlechtere Ausgangswerte der Lungenfunktion auf, als die Patienten, die Pirfenidon als Monotherapie erhielten. Bei Patienten mit einer begleitenden Kortikosteroid- und/oder ACC-Therapie ließen sich höhere Raten an Therapieabbrüchen im Allgemeinen und aufgrund von Nebenwirkungen sowie eine höhere Rate an Todesfällen feststellen. Dies ist eine wichtige Erkenntnis, die Fragen über die Sicherheit und Verträglichkeit von Pirfenidon in Kombination mit Kortikosteroiden und/oder ACC aufwirft. Die Ergebnisse der PANORAMA-Studie über die Sicherheit der Kombinationstherapie von Pirfenidon und n-Acetylcystein (PANORAMA) wurden mit Spannung erwartet und lieferten wertvolle Informationen zu diesem Aspekt. So scheint es, dass die zusätzliche Gabe von NAC zu Pirfenidon keinen Einfluss auf die allgemeine Verträglichkeit von Pirfenidon nimmt. Hinsichtlich der Wirksamkeit ergab die Kombinationstherapie einen negativen therapeutischen Effekt, sodass aktuell keine simultane Einnahme von Pirfenidon und NAC empfohlen wird [1, 114]. In einer veröffentlichten Analyse des PANTHER-Studienkollektives könnte in Abhängigkeit von Polymorphismen bestimmter IPF-Genotypen die alleinige Therapie mit n-Acetylcystein (NAC) mit einer signifikanten Therapieansprache assoziiert sein. Angesichts der niedrigen Fallzahlen dieser Analyse müssen zusätzliche prospektive, randomisierte Studien zur Überprüfung folgen [1, 27, 28].

Krankheitsspezifische Mortalitätsraten und Überlebenskurven

Während der Beobachtungszeit betrug in unserem IPF-Patientenkollektiv die Gesamtsterblichkeit 23% und die IPF-assoziierte Mortalität 18%. Diese Beobachtungen liegen in ähnlichen Prozentbereichen wie in den publizierten Studienergebnissen zweier weiterer deutscher ILD-Zentren [103, 104].

In der ASCEND- und den CAPACITY-Studien wurden deutlich niedrigere Mortalitätsraten als in unserer Studienpopulation beschrieben [72, 73]. Wir spekulieren, dass diese Beobachtung auf die hohe Rate von progredienten IPF-Fällen zurückzuführen ist. Zusätzlich wurden Patienten mit einem breiten Spektrum an Komorbiditäten und Komedikationen eingeschlossen, deren Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung nicht ausgeschlossen werden kann. Die anderen Ursachen, die zum Tode führten, verteilten sich in ähnlicher Stärke wie in bisher veröffentlichten Ergebnissen [103, 104].

Es konnten keine Todesfälle auf Grund von Malignomen beobachtet werden. Ebenfalls wurden während des Beobachtungszeitraumes zu keiner Zeit neu aufgetretene maligne Prozesse verzeichnet.

Die mediane Überlebenszeit nach Diagnosestellung bis zur Lungentransplantation oder zum Tod betrug 10,1 Jahre. Die Überlebenszeit nach Behandlungsbeginn bis zum Tod oder zur Lungentransplantation war im Mittel 19,7 Monate. Die Überlebenszeit nach einer Behandlung mit Pirfenidon war etwas kürzer als die bekannte Überlebenszeit von 2,5-3,5 Jahren [2, 44]. IPF-Fälle mit progredienten Verlauf und einer längeren Zeitspanne von 3,6 Jahren zwischen Diagnosestellung und Initiation einer Pirfenidonthherapie sowie die vorzeitige Durchführung einer Lungentransplantation könnten zu dieser Beobachtung beigetragen haben. Um früh die Progression der Erkrankung, gemessen an der Abnahme der respiratorischen Parameter, und die damit verbundene Prognose zu verbessern, sollten nach aktuellen Leitlinien bei symptomatischen Patienten mit einer eindeutigen Diagnose einer IPF bereits bei Diagnosesicherung eine Therapieeinleitung erfolgen [1].

Das multidimensionale GAP-Index-System (gender, age, and lung physiology) für IPF ist ein klinisches Prognosemodell, welches sich basierend auf dem Geschlecht, dem Alter und der Lungenfunktion (FVC und DLco (% vom Sollwert)) in 4 Indexstufen (GAP Index 1: 0-1 Punkt; GAP Index 2: 2-3 Punkte; GAP Index 3: 4-5 Punkte; GAP Index 4 >5 Punkte) einteilen lässt und für die darauffolgenden Jahre (1- / 2- /3- Jahresmortalität) je nach Indexlevel eine Prognose zur individuellen Mortalität abgeben kann [102]. Eine Arbeitsgruppe um Ryerson und Kollegen konnte zeigen, dass das GAP-Modell unabhängig von der Progression der Krankheit auf alle ILD-Subtypen vergleichbar gut anwendbar ist wie alternative Prognosemodelle [102, 115]. Die Anwendungsergebnisse des GAP-Index-Systems in unserer Studienpopulation erwiesen sich als gut und zuverlässig. So könnte das Modell die Entscheidung zur aktiven Listung eines IPF-Patienten unterstützen sowie die Verschreibung bzw. Indikation von Pirfenidon und anderen Therapien zur Behandlung der IPF beschleunigen.

Pirfenidon bei IPF-Patienten mit begleitender pulmonaler Hypertonie

Daten zur PH und ihren Stellenwert sind überwiegend von Patienten mit der Diagnose einer IPF gewonnen worden, die aufgrund eines fortgeschrittenen Stadiums ihrer Erkrankung wegen einer anstehenden Lungentransplantation untersucht wurden. Die pulmonale Hypertonie stellt eine häufige und relevante Komorbidität bei solchen IPF-Patienten dar und ist mit einer Einschränkung der Leistungsfähigkeit sowie einer negativen Prognose assoziiert [1, 116, 117]. Eine Arbeitsgruppe um Hamada und Kollegen konnte zeigen, dass ein MPAP > 17 mmHg bereits mit einer Minderung der Überlebensdauer der Patienten verbunden war [118]. Ob eine pulmonale Hypertonie auch in milden Fällen der IPF als Prädiktor für das Überleben herangezogen werden kann, konnte eine Studiengruppe um Kimura et al. aufdecken. So erwies sich ein MPAP > 20 mmHg bereits in der ersten Evaluierung der IPF als repräsentativ, um eine Prognose zur Krankheitsprogression abgeben zu können [119].

In unserer Kohorte wiesen die PH-Patienten im Mittel einen MPAP >30 mmHg auf. Jedoch zeigte sich im Vergleich zu den Non-PH-Patienten kein signifikanter Unterschied bezüglich der Rate an Todesereignissen während der Beobachtungszeit. Während der Behandlung mit Pirfenidon berichteten die PH-Patienten von weniger unerwünschten Arzneimittelreaktionen als die non-PH-Patienten. Bei den pH-Patienten waren die vorherrschenden

Begleiterscheinungen von Pirfenidon Schwindel und Kopfschmerzen. Die Nebenwirkungen der non-PH-Patienten waren hauptsächlich dermatologischer und gastrointestinaler Natur. Eine Begründung für diese Beobachtungen könnte das Resultat einer eventuell höheren Nebenwirkungstoleranz der PH-Patienten aufgrund möglicher PDE-vermittelter CYP-Induktion sein.

Über die Wirksamkeit von Pirfenidon in dieser Gruppe von Patienten ist bisher nicht viel bekannt.

Die demographischen Charakteristika wie Alter, Geschlechtsverteilung und Raucherstatus der beiden untersuchten Gruppen waren sehr ähnlich zu den zwei klinischen Phase-III-Studien [73, 74]. PH-Patienten wiesen zudem eine eingeschränkere Leistungsfähigkeit, eine reduzierte Diffusionskapazität und einen niedrigeren Sauerstoffpartialdruck im Vergleich zu den non-PH-Patienten auf. Innerhalb der kurzen Beobachtungszeit konnten keine Unterschiede hinsichtlich der Veränderungen der respiratorischen Parameter festgestellt werden. Bei 67% der PH-Patienten und 59% der Patienten, die keine PH als relevante Komorbidität hatten, konnten wir einen stabilen Verlauf beobachten.

Während der Behandlung mit Pirfenidon wurden bei IPF-Patienten in unserem Zentrum im Rahmen von Evaluationsuntersuchungen zur Lungentransplantation sowie bei echokardiografischen und klinischen Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie bzw. Aggravation einer bestehenden pulmonalen Hypertonie erneute invasive Rechtsherzkatheteruntersuchungen durchgeführt. IPF-Patienten mit vorbestehender pulmonaler Hypertonie wiesen im Verlauf unter Pirfenidon und ohne spezifische PH-Medikation ähnliche hämodynamische Parameter wie in der Voruntersuchung auf. Bei den übrigen Patienten ergaben die hämodynamisch ermittelten Werte den Ausschluss einer pulmonalen Hypertonie mit erhaltenem Herzminutenvolumen, sodass sich im Verlauf der Erkrankung keine pulmonale Hypertonie manifestiert hatte. Es bleibt weiterhin offen, inwiefern eine begleitende pulmonale Hypertonie von einer antifibrotischen Therapie beeinflusst wird. So werden die Ergebnisse einer noch laufenden Phase-II-Studie über die Wirksamkeit der Kombinationstherapie von Pirfenidon und Sildenafil vs. Pirfenidon und Placebo noch erwartet und sollten wertvolle Informationen zu diesem Aspekt liefern können [120].

Limitationen und Ausblick

Es existieren Limitationen in der vorliegenden Studie. Besonders wichtig ist hierbei die Tatsache, dass es sich bei der Arbeit um eine Datenanalyse einer heterogenen Patientengruppe handelt. Die Interpretation der Lungenfunktionsdaten in unserer Studie ist angesichts der kleinen Stichprobengröße und des Fehlens einer Kontrollgruppe in der Aussagekraft, der statistischen Belastbarkeit und in der Verallgemeinerung der Studienergebnisse limitiert.

Darüber hinaus wurden in IPF-Patienten mit einem breiten Spektrum an Komorbiditäten und zusätzlichen Medikationen eingeschlossen, die mit größter Wahrscheinlichkeit einen Einfluss auf die Medikamentenverträglichkeit und –wirksamkeit haben. Diese Konstellationen werden im Alltag eines ILD-Zentrums, in dem die meisten Patienten nicht den spezifischen Kriterien einer kontrollierten klinischen Studie entsprechen, häufig vorgefunden.

Bezüglich einer IPF-spezifischen Medikation war die Studienpopulation sehr heterogen. Diese Feststellung wirft Fragen über den Effekt auf die Lungenfunktion und die Sicherheit der Kombination von Kortikosteroiden und/oder ACC mit Pirfenidion auf. Eine zu geringe Anzahl in den Subgruppen hinsichtlich Begleitmedikation ließ eine statistisch aussagekräftige Analyse nicht zu.

Aufgrund limitierter verfügbarer Therapieoptionen wird generell empfohlen, geeignete Patienten in klinische Studien einzuschließen [1]. Weitere Forschungen und Studien müssen folgen, um die richtigen Schritte in Richtung einer zielorientierten Therapie der IPF einleiten zu können.

5 Zusammenfassung

Die idiopathische Lungenfibrose ist eine chronisch progredient verlaufende, das Lungenparenchym destruierende Erkrankung, die in der Regel zu einem respiratorischen Versagen und zum Tode führt [2, 11]. Die Mortalitätslast und Prognose der IPF ist vergleichbar mit der vieler maligner pulmonaler Erkrankungen [42, 43]. Seit der Zulassung durch die europäische Arzneimittelbehörde EMA im Februar 2011 wird Pirfenidon in Europa bei Erwachsenen zur Behandlung von leichten bis mittelschweren idiopathischen pulmonalen Fibrosen (IPF) eingesetzt [53].

In der vorliegenden Untersuchung wurden 39 IPF-Patienten konsekutiv mit dem antifibrotischen Medikament Pirfenidon behandelt. Da die Therapieoptionen der idiopathischen Lungenfibrose limitiert sind, sollte diese Beobachtungsstudie die Erfahrungen eines spezialisierten ILD-Zentrums hinsichtlich der Verträglichkeit und Wirksamkeit der ersten zugelassenen antifibrotischen Therapie zusammenfassen.

Pirfenidon ist ein oral verfügbares synthetisches Phenylpyridonderivat, dessen Spektrum an potentiellen unerwünschten Nebenwirkungen sich bereits in den Zulassungsstudien und weiteren klinischen Studien erkennen ließ [71-73, 103]. Eine Therapie mit Pirfenidon war im Allgemeinen sicher und gut verträglich. Pirfenidon assoziierte Nebenwirkungen waren vorwiegend schwach bis moderat und beinhalteten überwiegend gastrointestinale Symptome, Hautreaktionen sowie Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Gewichtsverlust. Schwere Nebenwirkungen traten selten auf. Die Behandlung von Nebenwirkungen ist entscheidend. So sind Aufklärungsgespräche über mögliche Symptome im Vorfeld sowie im Verlauf der Behandlung, die Unterstützung mit supportiven Maßnahmen, Verhaltensregeln (z.B. regelmäßige Anwendung von Sonnenschutzmitteln, Vermeiden von Sonnenexposition) und Ernährungsberatungen (Einnahme zur Mahlzeit) essenziell, um eine langfristige Einnahme der antifibrotischen Medikation und konsekutiv einen möglichen Benefit der Therapie zu gewährleisten.

Die Untersuchungsergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit den bisher publizierten Daten über die Sicherheit und Wirksamkeit von Pirfenidon in der Behandlung der IPF [72, 73, 103]. Die demographischen Charakteristika in unserer Studienpopulation waren sehr ähnlich zu den bisher publizierten klinischen Phase-III-Studien [72, 73]. Eine Besonderheit der Arbeit bestand im Vergleich zu den Zulassungsstudien darin, dass IPF-Patienten mit progredienten Vorverlauf und fortgeschrittener Lungenfibrose mit Pirfenidon behandelt wurden. Die Analyse der Lungenfunktion in unserem Patientenkollektiv zeigte, dass zwei Drittel der Patienten (67,7%) unter Pirfenidon nach sechs Monaten einen stabilen Verlauf der Erkrankung aufwiesen. Die Geschwindigkeit des FVC-Verlustes stellt einen wichtigen Prädiktor für die 1-Jahres-Mortalität dar [45]. Die Datenanalyse der CAPACITY-Studien (Placebo-Gruppen) ergab innerhalb von sechs Monaten einen FVC-Verlust im Mittel von 6% vom Sollwert und von 8-12% nach einem Jahr [73]. In unserem Patientenkollektiv betrug der Verlust der FVC im Mittel 2,0% und nach sechs Monaten Beobachtungszeitraum 1,36%. Ein Behandlungseffekt auf die FVC (% vom Sollwert) ließ sich ebenso wie in den

Zulassungsstudien bereits drei Monate nach Beginn einer Therapie mit Pirfenidon sowie am Beobachtungsende feststellen [72, 73]. Um früh die Progression der Erkrankung, gemessen an der Abnahme der respiratorischen Parameter, und die damit verbundene Prognose zu verbessern, sollten nach aktuellen Leitlinien bei symptomatischen Patienten mit einer eindeutigen Diagnose einer IPF bereits bei Diagnosesicherung eine Therapieeinleitung erfolgen [1]. Bei Therapierefraktärität, Progress der Grundkrankheit sowie bei einem Abbruch auf Grund unerwünschter Ereignisse sollte über eine alternative Therapie nachgedacht werden. Bei geeigneten Patienten sollte frühzeitig aufgrund der ungünstigen Prognose unter konservativer Therapie, an eine Prüfung der Transplantationsfähigkeit und Listung gedacht werden, da angenommen werden kann, dass die Lungentransplantation (LTx) den einzigen Therapieansatz mit nachgewiesener Verbesserung der Prognose darstellt [55]. Einzelne klinische Fälle, u.a. aus unserer Studienpopulation zeigten bereits, dass eine antifibrotische Therapie die Transplantationsfähigkeit bis zum Tag der Lungentransplantation durch Stabilisierung der respiratorischen Parameter aufrechterhalten kann. Die postoperativen Verläufe gestalteten sich komplikationslos [121]. Das multidimensionale GAP-Index-System stellt hierbei ein Modell dar, um eine Prognose zur individuellen Mortalität abgeben zu können.

IPF-Patienten mit begleitender pulmonaler Hypertonie wiesen ein geringes Leistungsvermögen, niedrigere Sauerstoffpartialdrücke und Diffusionskapazitäten im Vergleich zu Patienten ohne pulmonale Hypertonie auf. Während der Behandlung mit Pirfenidon konnten keine Unterschiede hinsichtlich der Todesraten und dem Therapieansprechen zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden. PH-Patienten berichteten von weniger unerwünschten Arzneimittelreaktionen. Es bleibt weiterhin offen, inwiefern eine begleitende pulmonale Hypertonie von einer antifibrotischen Therapie beeinflusst wird.

Aufgrund limitierter verfügbarer Therapieoptionen wird generell empfohlen, geeignete Patienten in klinische Studien einzuschließen [1]. Aktuell gehen ILD-Experten davon aus, dass die erfolgreiche Therapie der idiopathischen Lungenfibrose eine Kombinationstherapie, die multiple Wege in der Pathogenese der Fibroproliferation angreift, beinhaltet. Es bleibt somit zu hoffen, dass in Zukunft neben oder in Kombination mit antifibrotischer Therapie eine Reihe von pharmakologischen Behandlungen zur Verfügung stehen wird, wenn man sich für eine angemessene und optimale Therapiestrategie für Patienten mit IPF entscheiden muss.

6 Abkürzungsverzeichnis

6MWT	6-Minuten-Gehtest
Abb	Abbildung
AIP	Akute interstitielle Pneumonie
ALAT	Latin American Thoracic Association
ATS	American Thoracic Society
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
BNP	brain natriuretic peptide
CI	Cardiac Index
CO	Cardiac Output
COP	Kryptogene organisierende Pneumonie
DIP	Desquamative interstitielle Pneumonie
DL _{co}	Kohlenmonoxid- Diffusionskapazität
DM	Diabetes mellitus
EMA	European Medicines Agency
ENPAP	European Named Patient Access Program
ERS	European Respiratory Society
FEV1	forciertes Einsekundenvolumen
FDA	Food and Drug Administration
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GAP	Gender-Age-Lung physiology
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit

GBP	Ganzkörperbodyplethysmographie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GIT-NW	Gastrointestinale-Nebenwirkungen
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HF	Herzfrequenz [1/min]
HRCT	Hochauflösende Computertomografie, High resolution computed tomography
HTR	Hautreaktionen
IFN- γ -1b	Interferon-gamma-1b
IIP	idiopathische interstitielle Pneumonien
ILD	interstitielle Lungenerkrankungen
iLIP	idiopathische lymphozytäre interstitielle Pneumonie
iNSIP	idiopathische nicht spezifische interstitielle Pneumonie
IP	Interstitielle Pneumonie
IPF	idiopathische Lungenfibrose
iPPFE	Idiopathische pleuroparenchymale Fibroelastose
JRS	Japanese Respiratory Society
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
l	Liter
LTOT	Langzeit-Sauerstofftherapie
LTx	Lungentransplantation
m	Meter
MCID	Minimal clinically important difference

MDD	Multidisziplinäre Diskussion
min	Minuten
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MPAP	Mean Pulmonary Artery Pressure [mmHg]
MUSIC	Macitentan Use in an Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Study
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patienten
NAC	n-Acetylcystein
NT-pro BNP	N-terminales probrain natriuretic peptide
O ₂	Sauerstoff
PaCO ₂	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck [mmHg]
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck [mmHg]
PASSPORT	Post-Authorisation Safety Study of Esbriet
PCWP	Pulmonary Capillary Wedge Pressure [mmHg]
PH	pulmonale Hypertonie
PVR	Pulmonary Vascular Resistance
PY	Packungsjahr
RAP	Right Atrial Pressure [mmHg]
RB-ILD	Respiratorische Bronchiolitis mit ILD
RR	Blutdruck
RV	Residualvolumen
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung

Tab	Tabelle
TLC	totale Lungenkapazität
UIP	Usual interstitial Pneumonia
ULN	upper limit of normal
VATS	Video-assistierte Thorakoskopie
vs.	versus
WE	Wood-Einheit

7 Abbildungsverzeichnis / Tabellenverzeichnis

7.1 Abbildungsverzeichnis

- Abb.1 Klassifikation der interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) [3].
- Abb.2 Pathogenese der idiopathischen Lungenfibrose [11].
- Abb.3 Spontanverläufe der idiopathischen Lungenfibrose [1, 39].
- Abb.4 Diagnostischer Algorithmus bei idiopathischer Lungenfibrose (IPF) [1].
- Abb.5 Überblick über Inclusionsprozess.
- Abb.6 Komorbiditäten der Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (n=39)*; angegeben sind Absolutzahlen mit Prozentangaben in Klammer.
- Abb.7 Radiologische und histologische Befunde der Patienten mit der Diagnose einer idiopathischen Lungenfibrose.
- Abb.8 Häufigkeitsverteilung der Reduktionsgründe in Prozent angegeben.
- Abb.9 Häufigkeitsverteilung der Therapiebeendigungen wegen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (n=10).
- Abb.10 Häufigkeitsverteilung der Gewichtsveränderungen in Prozent vom Körpergewicht angegeben.
- Abb.11 Schwerwiegende Hautreaktion eines Patienten, die zum Abbruch der antifibrotischen Behandlung führte.
- Abb.12 Veränderung der FVC % vom Sollwert 6 Monate vor und 6 Monate nach Pirfenidontherapie.
- Abb.13 Veränderung der TLC% vom Sollwert 6 Monate vor und 6 Monate nach Pirfenidontherapie.
- Abb.14 Veränderung der DL_{co} % vom Sollwert 6 Monate vor und 6 Monate nach Pirfenidontherapie.
- Abb.15 Veränderung der FVC % vom Sollwert innerhalb der gesamten Beobachtungsperiode mit verfügbaren Lungenfunktionen vor und nach einer Pirfenidontherapie.
- Abb.16 Veränderung der TLC % vom Sollwert innerhalb der gesamten Beobachtungsperiode mit verfügbaren Lungenfunktionen vor und nach einer Pirfenidontherapie.
- Abb.17 Veränderung der DL_{co} % vom Sollwert innerhalb der gesamten Beobachtungsperiode mit verfügbaren Lungenfunktionen vor und nach einer Pirfenidontherapie.
- Abb.18 Kaplan-Meier Überlebenskurve nach der Diagnosestellung Idiopathische Lungenfibrose.
- Abb.19 Kaplan-Meier Überlebenskurve nach Beginn der Therapie mit Pirferidon.

7.2 Tabellenverzeichnis

Tab.1	Kombination von HRCT- und Histologiebefunden in der Diagnostik der IPF [45, 53].
Tab.2	Verteilung der Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF), unterteilt nach Studienteilnahme und Verordnungszeitpunkt.
Tab.3	Modifizierte Borg-Dyspnoe-Skala [94].
Tab.4	Internationale BMI-Klassifikation [95].
Tab.5	Demographische Daten, Body-Mass-Index, Raucherstatus, Listungsstatus, Langzeitsauerstofftherapie und Komorbiditäten der Studienpopulation (n=39); angegeben sind Mittelwerte \pm Standardabweichung oder Absolutzahlen mit Prozentangaben in Klammern.
Tab.6	Therapie der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) vor der Einleitung einer Behandlung mit Pirfenidon (oben) und Kombinationstherapie mit Pirfenidon (unten). Angegeben und Absolutzahlen mit Prozentangaben in Klammer sowie der Bereich des Behandlungszeitraumes in Monaten in Klammern.
Tab.7	Dosisreduktionen und Therapieunterbrechungen während des Beobachtungszeitraumes mit n = Anzahl der Patienten und der Zeitangabe in Monaten mit dem Bereich in Klammern.
Tab.8	Gründe und Häufigkeiten von Therapieabbrüchen während des gesamten Beobachtungszeitraumes mit n = Anzahl der Patienten und der Zeitangabe in Monaten mit dem Bereich in Klammern.
Tab.9	Häufigkeitsverteilungen der Nebenwirkungen des Münchner IPF-Patientenkollektives, der Phase-III-Studie CAPACITY [73], ASCEND-Studie [72] sowie der IPF-Patientenpopulation der Universitätskliniken Essen und Heidelberg [103, 104]. Angegeben sind Absolutzahlen mit Prozentangaben in Klammer oder mit dem Bereich in Klammern.
Tab.10	Übersicht der Gewichtsveränderungen im Patientenkollektiv (n=31) mit einer Nachbeobachtungszeit von mehr als 6 Monaten. Angegeben sind Absolutzahlen oder Mittelwerte \pm Standardabweichung mit dem Bereich in Klammern.
Tab.11	Nebenwirkungen, Therapieabbrüche und Todesfälle bei IPF-Patienten mit und ohne zusätzliche Komedikation.
Tab.12	Baseline-Charakteristika der IPF-Patientenpopulation.
Tab.13	Charakteristika des gesamten Patientenkollektives und der beiden Subgruppen mit einer Nachbeobachtungszeit \geq 6 Monaten zu Beginn einer Therapie mit Pirfenidon.

- Tab.14 Lungenfunktionscharakteristik der Responder (n=21) vs. Non-Responder (n=10) vs. Non-Responder (n=10) 6 Monate vor der Einleitung einer Pirfenidonthherapie und 6 Monate nach Pirfenidonthherapie.
- Tab.15 Tab.15 Lungenfunktionscharakteristik der Responder (n=21) vs. Non-Responder (n=10) vor der Einleitung einer Pirfenidonthherapie ($23,9 \pm 7,9$ Monate vs. $16,2 \pm 11,6$ Monate) und nach Pirfenidonthherapie ($12,6 \pm 6,4$ Monate vs. $11,8 \pm 4,3$ Monate)
- Tab. 16 Tab.17 Durchschnittliche Verluste der FVC (% vom Sollwert) während der ersten 3 bzw. 6 Monate bzw. bis zum Beobachtungsende für Responder und Non-Responder.
- Tab.17 Vergleich der Lungenfunktion im Zeitraum 6 Monate vor Einleitung einer Pirfendiontherapie zwischen Patienten mit einer Kombinationstherapie (Azathioprin, ACC, Kortikosteroid) und IPF-Patienten mit Monotherapie oder anderer Kombinationstherapie.
- Tab.18 Übersicht über Todesereignisse innerhalb des gesamten Patientenkollektives (n=39). Angegeben sind Absolutzahlen mit Prozent in Klammern oder der Zeitangabe in Monaten mit dem Bereich in Klammern.
- Tab.19 Übersicht über Todesereignisse bei Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit ≥ 6 Monaten (n=31). Angegeben sind Absolutzahlen mit Prozent in Klammern oder der Zeitangabe in Monaten mit dem Bereich in Klammern.
- Tab.20 GAP-Index der Studienpopulation (n=39).
- Tab.21 Übersicht der Patienten mit invasiver Rechtsherzkatheteruntersuchung.
- Tab.22 Nebenwirkungen, Therapieabbrüche und Todesfälle bei IPF-Patienten mit und ohne begleitende pulmonale Hypertonie.

8 Literaturverzeichnis

1. Behr, J., et al., [*German Guideline for Idiopathic Pulmonary Fibrosis - Update on Pharmacological Therapies 2017*]. *Pneumologie*, 2017. **71**(7): p. 460-474.
2. Raghu, G., et al., *An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015. **192**(2): p. e3-19.
3. Travis, W.D., et al., *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013. **188**(6): p. 733-48.
4. *American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. **165**(2): p. 277-304.
5. Pardo, A. and M. Selman, *Idiopathic pulmonary fibrosis: new insights in its pathogenesis*. *Int J Biochem Cell Biol*, 2002. **34**(12): p. 1534-8.
6. Dempsey, O.J., *Clinical review: idiopathic pulmonary fibrosis--past, present and future*. *Respir Med*, 2006. **100**(11): p. 1871-85.
7. Nalysnyk, L., et al., *Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature*. *Eur Respir Rev*, 2012. **21**(126): p. 355-61.
8. Navaratnam, V., et al., *The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the U.K.* *Thorax*, 2011. **66**(6): p. 462-7.
9. Coultas, D.B., et al., *The epidemiology of interstitial lung diseases*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994. **150**(4): p. 967-72.
10. Thomeer, M., M. Demedts, and K. Vandeurzen, *Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders*. *Acta Clin Belg*, 2001. **56**(3): p. 163-72.
11. Loomis-King, H., K.R. Flaherty, and B.B. Moore, *Pathogenesis, current treatments and future directions for idiopathic pulmonary fibrosis*. *Curr Opin Pharmacol*, 2013. **13**(3): p. 377-85.
12. Selman, M., T.E. King, and A. Pardo, *Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy*. *Ann Intern Med*, 2001. **134**(2): p. 136-51.
13. Prasse, A., J.U. Holle, and J. Muller-Quernheim, [*Pulmonary fibrosis*]. *Internist (Berl)*, 2010. **51**(1): p. 6-13.
14. Silbernagl, S., F. Lang, and R. Gay, ed. *Taschenatlas der Pathophysiologie*. 2005, Thieme: Stuttgart u.a. p. X, 407 S.
15. Corrado, A., et al., *Nailfold capillaroscopic findings in systemic sclerosis related lung fibrosis and in idiopathic lung fibrosis*. *Joint Bone Spine*, 2010. **77**(6): p. 570-4.
16. Baumgartner, K.B., et al., *Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997. **155**(1): p. 242-8.
17. Miyake, Y., et al., *Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan*. *Ann Occup Hyg*, 2005. **49**(3): p. 259-65.
18. Awadalla, N.J., et al., *Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in Egypt: a multicenter case-control study*. *Int J Occup Environ Med*, 2012. **3**(3): p. 107-16.

19. Allam, J.S. and A.H. Limper, *Idiopathic pulmonary fibrosis: is it a familial disease?* Curr Opin Pulm Med, 2006. **12**(5): p. 312-7.
20. Hodgson, U., T. Laitinen, and P. Tukiainen, *Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland.* Thorax, 2002. **57**(4): p. 338-42.
21. Garcia-Sancho, C., et al., *Familial pulmonary fibrosis is the strongest risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis.* Respir Med, 2011. **105**(12): p. 1902-7.
22. Lee, H.L., et al., *Familial idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features and outcome.* Chest, 2005. **127**(6): p. 2034-41.
23. Mageto, Y.N. and G. Raghu, *Genetic predisposition of idiopathic pulmonary fibrosis.* Curr Opin Pulm Med, 1997. **3**(5): p. 336-40.
24. Marshall, R.P., et al., *Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the United Kingdom.* Thorax, 2000. **55**(2): p. 143-6.
25. Yang, I.V., et al., *Gene expression profiling of familial and sporadic interstitial pneumonia.* Am J Respir Crit Care Med, 2007. **175**(1): p. 45-54.
26. Peljto, A.L., et al., *Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.* Jama, 2013. **309**(21): p. 2232-9.
27. Oldham, J.M., et al., *TOLLIP, MUC5B, and the Response to N-Acetylcysteine among Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis.* Am J Respir Crit Care Med, 2015. **192**(12): p. 1475-82.
28. Putman, R.K., et al., *The MUC5B promoter polymorphism is associated with specific interstitial lung abnormality subtypes.* Eur Respir J, 2017. **50**(3).
29. Irving, W.L., S. Day, and I.D. Johnston, *Idiopathic pulmonary fibrosis and hepatitis C virus infection.* Am Rev Respir Dis, 1993. **148**(6 Pt 1): p. 1683-4.
30. Lasithiotaki, I., et al., *Detection of herpes simplex virus type-1 in patients with fibrotic lung diseases.* PLoS One, 2011. **6**(12): p. e27800.
31. Gribbin, J., R. Hubbard, and C. Smith, *Role of diabetes mellitus and gastro-oesophageal reflux in the aetiology of idiopathic pulmonary fibrosis.* Respir Med, 2009. **103**(6): p. 927-31.
32. Kim, Y.J., et al., *Clinical characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis patients with diabetes mellitus: the national survey in Korea from 2003 to 2007.* J Korean Med Sci, 2012. **27**(7): p. 756-60.
33. Gribbin, J., et al., *Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK.* Thorax, 2006. **61**(11): p. 980-5.
34. Johnston, I.D., et al., *British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. Fibrosing Alveolitis Subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society.* Thorax, 1997. **52**(1): p. 38-44.
35. Iwai, K., et al., *Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure.* Am J Respir Crit Care Med, 1994. **150**(3): p. 670-5.
36. Scott, J., I. Johnston, and J. Britton, *What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust.* Bmj, 1990. **301**(6759): p. 1015-7.
37. Carrington, C.B., et al., *Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia.* N Engl J Med, 1978. **298**(15): p. 801-9.
38. Ley, B., H.R. Collard, and T.E. King, Jr., *Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis.* Am J Respir Crit Care Med, 2011. **183**(4): p. 431-40.
39. Raghu, G., *Idiopathic pulmonary fibrosis. A rational clinical approach.* Chest, 1987. **92**(1): p. 148-54.
40. Selman, M., et al., *Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern.* PLoS One, 2007. **2**(5): p. e482.

41. Collard, H.R., et al., *Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report*. Am J Respir Crit Care Med, 2016. **194**(3): p. 265-75.
42. Bjoraker, J.A., et al., *Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157**(1): p. 199-203.
43. Hubbard, R., I. Johnston, and J. Britton, *Survival in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis: a population-based cohort study*. Chest, 1998. **113**(2): p. 396-400.
44. Olson, A.L., et al., *Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **176**(3): p. 277-84.
45. Raghu, G., et al., *An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. **183**(6): p. 788-824.
46. Neurohr, C. and J. Behr, *[Diagnosis and therapy of interstitial lung diseases]*. Dtsch Med Wochenschr, 2009. **134**(11): p. 524-9.
47. Wells, A.U., et al., *Functional impairment in lone cryptogenic fibrosing alveolitis and fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis: a comparison*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. **155**(5): p. 1657-64.
48. Park, J.H., et al., *Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **175**(7): p. 705-11.
49. Galie, N., et al., *2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*. Eur Heart J, 2016. **37**(1): p. 67-119.
50. Arasteh, K., H.-W. Baenkler, and C. Bieber, ed. *Innere Medizin 2. Aufl. ed. Duale Reihe*. 2009, Stuttgart: Thieme. 387-97; 675-76; 845-70.
51. Bensard, D.D., et al., *Comparison of video thoracoscopic lung biopsy to open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease*. Chest, 1993. **103**(3): p. 765-70.
52. Miller, J.D., et al., *A randomized, controlled trial comparing thoracoscopy and limited thoracotomy for lung biopsy in interstitial lung disease*. Ann Thorac Surg, 2000. **70**(5): p. 1647-50.
53. Behr, J., et al., *[German guideline for diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis]*. Pneumologie, 2013. **67**(2): p. 81-111.
54. Morrison, D.A. and J.R. Stovall, *Increased exercise capacity in hypoxemic patients after long-term oxygen therapy*. Chest, 1992. **102**(2): p. 542-50.
55. Weill, D., et al., *A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2015. **34**(1): p. 1-15.
56. Mason, D.P., et al., *Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis*. Ann Thorac Surg, 2007. **84**(4): p. 1121-8.
57. Olschewski, H., et al., *Pulmonary hypertension due to lung diseases: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018*. Int J Cardiol, 2018. **272s**: p. 63-68.
58. Nathan, S., Behr J., Collard H.R., et al, *RISE-IIP: Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension associated with idiopathic interstitial pneumonia*. European Respiratory Journal 2017.
59. Nathan, S.D., et al., *Idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension: A target for therapy?* Respir Med, 2017. **122 Suppl 1**: p. S10-s13.

60. Demedts, M., et al., *High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis*. N Engl J Med, 2005. **353**(21): p. 2229-42.
61. King, T.E., Jr., et al., *Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial*. Lancet, 2009. **374**(9685): p. 222-8.
62. Raghu, G., et al., *Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **178**(9): p. 948-55.
63. King, T.E., Jr., et al., *BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **177**(1): p. 75-81.
64. Alton, E.W., M. Johnson, and M. Turner-Warwick, *Advanced cryptogenic fibrosing alveolitis: preliminary report on treatment with cyclosporin A*. Respir Med, 1989. **83**(4): p. 277-9.
65. Fiorucci, E., et al., *Colchicine, cyclophosphamide and prednisone in the treatment of mild-moderate idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of three currently available therapeutic regimens*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2008. **12**(2): p. 105-11.
66. Raghu, G., et al., *Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial*. Eur Respir J, 2013. **42**(6): p. 1622-32.
67. Chen, J.F., et al., *Pirfenidone inhibits macrophage infiltration in 5/6 nephrectomized rats*. Am J Physiol Renal Physiol, 2013. **304**(6): p. F676-85.
68. Iyer, S.N., G. Gurujeyalakshmi, and S.N. Giri, *Effects of pirfenidone on procollagen gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis*. J Pharmacol Exp Ther, 1999. **289**(1): p. 211-8.
69. Iyer, S.N., G. Gurujeyalakshmi, and S.N. Giri, *Effects of pirfenidone on transforming growth factor-beta gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis*. J Pharmacol Exp Ther, 1999. **291**(1): p. 367-73.
70. Oku, H., et al., *Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis*. Eur J Pharmacol, 2008. **590**(1-3): p. 400-8.
71. Azuma, A., *Pirfenidone treatment of idiopathic pulmonary fibrosis*. Ther Adv Respir Dis, 2012. **6**(2): p. 107-14.
72. King, T.E., Jr., et al., *A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. N Engl J Med, 2014. **370**(22): p. 2083-92.
73. Noble, P.W., et al., *Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials*. Lancet, 2011. **377**(9779): p. 1760-9.
74. Taniguchi, H., et al., *Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis*. Eur Respir J, 2010. **35**(4): p. 821-9.
75. Richeldi, L., et al., *Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis*. N Engl J Med, 2011. **365**(12): p. 1079-87.
76. Richeldi, L., et al., *Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis*. N Engl J Med, 2014. **370**(22): p. 2071-82.
77. Raghu, G., et al., *FG-3019 anti-connective tissue growth factor monoclonal antibody: results of an open-label clinical trial in idiopathic pulmonary fibrosis*. Eur Respir J, 2016. **47**(5): p. 1481-91.
78. Raghu, G., *Pharmacotherapy for idiopathic pulmonary fibrosis: current landscape and future potential*. Eur Respir Rev, 2017. **26**(145).
79. Collard, H.R., et al., *Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **168**(5): p. 538-42.
80. Ltd., I.U., *Treatment Protocol European Pirfenidone Named Patient Access Program for Adult Patients with Mild-to-Moderate Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. 2011.

81. Cottin, V. and T. Maher, *Long-term clinical and real-world experience with pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis*. Eur Respir Rev, 2015. **24**(135): p. 58-64.
82. AG, R.P., *Gebrauchsinformation: Information für Anwender; Esbriet® 267 mg Hartkapseln Pirfenidon* 2011.
83. McEvoy, J.D. and N.L. Jones, *Arterialized capillary blood gases in exercise studies*. Med Sci Sports, 1975. **7**(4): p. 312-5.
84. Quanjer, P.H., et al., *Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society*. Eur Respir J Suppl, 1993. **16**: p. 5-40.
85. Clerico, A., et al., *Natriuretic peptides as biomarkers of cardiac endocrine function in heart failure: new challenges and perspectives*. Future Cardiol, 2016. **12**(5): p. 573-84.
86. Behr, J., *A small change in FVC but a big change for IPF: defining the minimal clinically important difference*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. **184**(12): p. 1329-30.
87. du Bois, R.M., et al., *Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. **184**(12): p. 1382-9.
88. Matthys, H., A. Zaiss, and T. J., *Definitionen, Soll- und Messwerte zur Diagnose obstruktiver, restriktiver sowie gemischter Ventilationsstörungen für die klinische Lungenfunktionsdiagnostik*. 1995: p. S. 130-138.
89. Sorichter, S.a.V., M., *Lungenfunktion kompakt*. Freiburger Reihe. Freiburg: Arlette Luttmann, 2002.
90. Butland, R.J., et al., *Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease*. Br Med J (Clin Res Ed), 1982. **284**(6329): p. 1607-8.
91. Brooks, D., S. Solway, and W.J. Gibbons, *ATS statement on six-minute walk test*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **167**(9): p. 1287.
92. Borg, G. and H. Linderholm, *Exercise performance and perceived exertion in patients with coronary insufficiency, arterial hypertension and vasoregulatory asthenia*. Acta Med Scand, 1970. **187**(1-2): p. 17-26.
93. Kendrick, K.R., S.C. Baxi, and R.M. Smith, *Usefulness of the modified 0-10 Borg scale in assessing the degree of dyspnea in patients with COPD and asthma*. J Emerg Nurs, 2000. **26**(3): p. 216-22.
94. Borg, G.A., *Psychophysical bases of perceived exertion*. Med Sci Sports Exerc, 1982. **14**(5): p. 377-81.
95. *Global Database on Body Mass Index*. 2006.
96. Naumann, U.K., L. Kaser, and W. Vetter, *[Malignant lymphomas/non-Hodgkin lymphomas. Chief symptoms: lymph node swelling, occasionally B-symptoms]*. Praxis (Bern 1994), 2006. **95**(42): p. 1611-8; quiz 1619-20.
97. Mejia, M., et al., *Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension*. Chest, 2009. **136**(1): p. 10-15.
98. Nadrous, H.F., et al., *The impact of pulmonary hypertension on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. Chest, 2005. **128**(6 Suppl): p. 616s-617s.
99. Wells, A.U., et al., *Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **167**(7): p. 962-9.
100. Herold, G., *Innere Medizin*. Köln: Herold., 2011: p. S. 957.

101. Ryerson, C.J., et al., *Predicting survival across chronic interstitial lung disease: the ILD-GAP model*. Chest, 2014. **145**(4): p. 723-728.
102. Ley, B., et al., *A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis*. Ann Intern Med, 2012. **156**(10): p. 684-91.
103. Bonella, F., T.E. Wessendorf, and U. Costabel, *[Clinical experience with pirfenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis]*. Dtsch Med Wochenschr, 2013. **138**(11): p. 518-23.
104. Oltmanns, U., et al., *Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: real-life experience from a German tertiary referral center for interstitial lung diseases*. Respiration, 2014. **88**(3): p. 199-207.
105. Azuma, A., et al., *Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **171**(9): p. 1040-7.
106. Raghu, G., et al., *Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **159**(4 Pt 1): p. 1061-9.
107. du Bois, R.M., et al., *Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. **184**(4): p. 459-66.
108. Jegal, Y., et al., *Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **171**(6): p. 639-44.
109. Latsi, P.I., et al., *Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **168**(5): p. 531-7.
110. Zappala, C.J., et al., *Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis*. Eur Respir J, 2010. **35**(4): p. 830-6.
111. Costabel, U., et al., *Analysis of lung function and survival in RECAP: An open-label extension study of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2014. **31**(3): p. 198-205.
112. Okuda, R., et al., *Safety and efficacy of pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice*. Respir Med, 2013. **107**(9): p. 1431-7.
113. Lancaster, L., et al., *Safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: integrated analysis of cumulative data from 5 clinical trials*. BMJ Open Respir Res, 2016. **3**(1): p. e000105.
114. Behr, J., et al., *Safety and tolerability of acetylcysteine and pirfenidone combination therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial*. Lancet Respir Med, 2016. **4**(6): p. 445-53.
115. Ryerson, C.J., et al., *Predicting survival across chronic interstitial lung disease: the ILD-GAP model*. Chest, 2014. **145**(4): p. 723-8.
116. Lettieri, C.J., et al., *Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis*. Chest, 2006. **129**(3): p. 746-52.
117. Seeger, W., et al., *Pulmonary hypertension in chronic lung diseases*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(25 Suppl): p. D109-16.
118. Hamada, K., et al., *Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. Chest, 2007. **131**(3): p. 650-656.
119. Kimura, M., et al., *Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis*. Respiration, 2013. **85**(6): p. 456-63.
120. Behr, J., et al., *Sildenafil added to pirfenidone in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis and risk of pulmonary hypertension: A Phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled study - Rationale and study design*. Respir Med, 2018. **138**: p. 13-20.

121. Leuschner, G., et al., *Outcome of lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis with previous anti-fibrotic therapy*. J Heart Lung Transplant, 2017.

9 Danksagung

Als allererstes möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Claus Neurohr dafür bedanken, mich mit der Aufgabe dieses wissenschaftlichen Projekts betraut zu haben. Vielen Dank für das Vertrauen und die durchwegs konstruktive Kritik, insbesondere bei der Korrektur der schriftlichen Ausfertigung der Dissertation.

Frau Dr. Franziska Ihle möchte ich für die beispiellose Betreuung danken. Die ständige Möglichkeit zum wissenschaftlichen Diskurs und die zahlreichen Anregungen für Verbesserungen haben wesentlich zum Gelingen der Dissertation beigetragen. Viel wichtiger allerdings erscheint mir, dass in vielen professionellen aber auch freundschaftlichen Gesprächen meine Begeisterung für wissenschaftliches Arbeiten geweckt wurde und ich mir Vieles von ihrer Arbeitseinstellung und Arbeitsmethodik abschauen konnte.

Auch möchte ich allen bisher nicht genannten Mitarbeitern der Medizinischen Klinik V des Klinikums München der Ludwig-Maximilians-Universität für den außerordentlich freundlichen und kollegialen Umgang danken.

Zuletzt möchte ich einen ganz besonderen Dank an meine Familie, meinen Eltern Anette und Otmar Veit, meinem Bruder Daniel Veit und meinen Großeltern Erika und Walter Fleischer richten. Ohne ihre finanzielle und emotionale Unterstützung wäre weder das Absolvieren des Hochschulstudiums der Humanmedizin noch das Anfertigen dieser Dissertation möglich gewesen.

10 Eidesstattliche Versicherung

Veit, Tobias

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Effekte von Pirfenidon bei progredienter idiopathischer Lungenfibrose

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 20.03.2019

Ort, Datum

Tobias Veit

Unterschrift Doktorandin/Doktorand